



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ESTUDO DA XEROSTOMIA EM INDIVÍDUOS POLIMEDICADOS

Trabalho submetido por:
José Miguel Pestana Figueira de Chaves
para a obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ESTUDO DA XEROSTOMIA EM INDIVÍDUOS POLIMEDICADOS

Trabalho submetido por:
José Miguel Pestana Figueira de Chaves
para a obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Cecilia Rozan

Outubro de 2018

Quero dedicar este trabalho de fim de curso a toda a minha família.

“O tempo que passa não passa depressa. O que passa depressa é o tempo que passou”

Vergílio Ferreira

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, por ter potenciado o desenvolvimento do meu intelecto e personalidade.

À Prof. Doutora Cecilia Rozan, pela partilha de conhecimento e incentivo constantes, bem pela amizade que se desenvolveu ao longo deste projeto.

À Prof. Doutora Ana Cristina Manso, pela empatia, ajuda e energia contagiante com que enfrentou este projeto.

Aos meus pais, Maria e Fernando, e ao meu irmão Gonçalo, não poderia ter tido mais sorte no mundo ao ter vos ao meu lado. Obrigado pelo amor incondicional que foi a força motriz que me permitiu encarar não só estes 5 anos, como toda a minha vida, com carácter, humildade e ambição.

À Ana Jorne, por todo o carinho e apoio. Não existem palavras para descrever a tua importância na minha vida. Obrigado.

Ao meu amigo, André Gandum, só nós os dois sabemos o quanto aprendemos um com o outro. Foi um prazer trabalhar ao teu lado.

Ao meu colega de quarto, Gonçalo Reis, pela amizade e parceria que, com certeza, perdurará durante as nossas vidas.

Aos meus amigos Miguel Pestana, João Vaz, Salvador Branquinho e Tiago Carvalho, pela amizade e espírito de partilha que criamos ao longo destes 5 anos. Venham mais anos ao vosso lado.

Ao meu primo, Pedro por toda a arte e engenho que tens. Pela ajuda e amizade.

Por fim e não menos importante, aos docentes, aos meus colegas de curso e a todos os funcionários. Obrigado.

RESUMO

A xerostomia é um sintoma cada vez mais reportado pelos indivíduos, comprometendo o bem-estar e a qualidade de vida, sendo primordial conhecer os seus fatores causais, os meios de diagnóstico e as suas opções de tratamento. Neste sentido é importante conhecer a anatomia, histologia e fisiologia das glândulas salivares para posteriormente debruçar sobre este tema.

A administração crónica de um ou mais fármacos é uma realidade com que os clínicos se debatem diariamente, sendo uma das causas mais frequente de xerostomia. É do interesse clínico e científico identificar os distintos fármacos com potencial xerostomizante, de forma a gerir os efeitos adversos destes fármacos com uma proposta terapêutica adequada, minimizando o impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos.

Os objetivos da presente dissertação foram descrever a xerostomia, identificar os fármacos com potencial efeito adverso xerostomizante e identificar as propostas terapêuticas mais eficazes no tratamento da xerostomia em indivíduos polimedicados.

Deste modo foi feita uma pesquisa bibliográfica, utilizando os motores de pesquisa MEDLINE/Pubmed e a “Cochrane Library” empregando as seguintes palavras-chave: “Xerostomia”, “Medication”, “Quality of life” e “Salivary gland dysfunction”.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: os artigos publicados nos últimos 20 anos (1998-2018) que englobassem as palavras-chave supracitadas e que apresentasse uma direta associação ao tema abordado. Os critérios de exclusão permitiram excluir artigos que não estavam diretamente associados ao tema, estudos que não foram conclusivos ou que a sua data de publicação excedesse os 20 anos.

ABSTRACT

Xerostomia is a symptom that is being reported frequently which compromise the well-being and quality of life of people, therefore is important to acknowledge the causes, the diagnosis methods and its treatment options. Meanwhile it's fundamental to comprehend the anatomy, histology and physiology of the salivary glands for further knowledge of xerostomia.

The most frequent cause of xerostomia is the chronic uptake of one or more drugs which is a reality that most clinicians struggle daily. It is of clinical and scientific interest to identify the different drugs which have potential to cause xerostomia in order to manage the adverse effects of these drugs with an adequate therapeutic proposal, minimizing the negative impact on the quality of life of the individuals.

The objectives of this dissertation are to describe xerostomia, to identify all kind of medication that might cause xerostomia and to identify the most effective therapeutic proposals in polymedicated patients.

A bibliography research was conducted, using the search engines MEDLINE/Pubmed and Cochrane Library with the following key words: "Xerostomia", "Medication", "Quality of life" and "Salivary gland dysfunction".

The inclusion criteria for the selection of articles were articles published in the past 20 years (1998-2018) which included the keywords mentioned above and reported a direct association to the topic addressed. Exclusion criteria was the exclusion of articles that were unrelated to the topic, studies that were not conclusive or that their publication date exceeded 20 years.

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	2
ÍNDICE DE FIGURAS.....	4
ÍNDICE DE TABELAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
I. INTRODUÇÃO:	9
II. DESENVOLVIMENTO.....	11
1. Embriologia das Glândulas Salivares	11
2. Anatomia das Glândulas Salivares	12
3. Histologia das glândulas salivares.....	16
4. Fisiologia da secreção salivar.....	20
5. Saliva – Composição e Funções.....	28
6. Condições que alteram a secreção salivar.....	36
7. Xerostomia	38
8. Medicação e polimedicação	46
9. Diagnóstico da xerostomia.....	60
10. Tratamento	66
III. CONCLUSÃO	73
IV. BIBLIOGRAFIA.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração representativa da anatomia da cabeça e pescoço. . Adaptado de (Standring & Gray, 2015).....	15
Figura 2 - Estrutura histológica da glândula parótida. Adaptado de (Standring & Gray, 2015).	18
Figura 3 - Estrutura histológica da glândula submandibular. Adaptado de (Standring & Gray, 2015).....	18
Figura 4 - Estrutura histológica da glândula sublingual. Adaptado de (Standring & Gray, 2015).	19
Figura 5 - Regulação parassimpática da secreção salivar (Adaptado de Hall, 2015)....	24
Figura 6 - Formação da saliva primária nos ácinos das glândulas salivares. (NA - noradrenalina; Ach – acetilcolina; PLC – fosfolipase C; PIP2 - Fosfatidil inositol-4,5-difosfato; IP3 – Inositol trifosfato; RE – Reticulo Endoplasmático; AC – Adenil ciclase; PKA- proteína cinase dependente de cAMP. Adaptado de (Pedersen et al.,2018).	26
Figura 7 - Arquitetura de uma glândula salivar, incluindo a secreção e transporte de saliva desde os ácinos até aos ductos (Adaptado de Hall, 2015).....	27
Figura 8 - Sinais clínicos de xerostomia e hipofunção glandular. A. Podemos observar placas de candidíase pseudomembranosa sobre a língua. B. Podemos observar várias lesões de cárie sobre as superfícies cervicais dos dentes. C. Podemos observar a acumulação de placa e as mucosas com eritema. Imagens de (Turner & Ship, 2007). ..	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo anatómico das diferentes glândulas maiores.	15
Tabela 2 - Classificação ATC preconizada pela Organização Mundial de Saúde.....	48
Tabela 3 - Fármacos do grupo A, mecanismo patofisiológico e xerostomia.....	50
Tabela 4 - Fármacos utilizados na terapia do HIV e respetivos efeitos adversos reportados na esfera oro facial. Adaptado de (Diz Dios & Scully, 2013).....	53
Tabela 5 - Quimioterapia do cancro da mama e os seus efeitos adversos orais reportados com maior frequência (Taichman et al., 2018).....	54
Tabela 6 - Fármacos pertencentes ao grupo M com associação a sintomas de xerostomia.....	55
Tabela 7 - Fármacos do subgrupo N05 e a sua relação com a xerostomia ou sialorreia..	58
Tabela 8 - Questionário XI (Xerostomia Inventory) e questionário SXI (Summated Xerostomia Inventory).....	61
Tabela 9 - Sinais clínicos de xerostomia e hipossialia.....	63
Tabela 10 - Terapêuticas disponíveis para a xerostomia.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

AC – Adenil ciclase
Ach – Acetilcolina
ATC – Classificação terapêutica química e anatômica
ATPase – Adenosina trifosfatase
 Ca^{2+} – Ião cálcio
cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina
CDC – Center for Disease Control
 Cl^- – Ião cloro
CMV – Citomegalovírus
 CO_2 – Dióxido de carbono
CODS – Pontuação para secura oral clínica
EGF – Fator de crescimento epidérmico
ESRD – Doença renal em fase terminal
EV – Vesícula extracelular
GVHD – Doença do enxerto versus hospedeiro
Gy – Gray
 HCO_3^- – Ião bicarbonato
HCV – Vírus da hepatite C
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
HLTV-1 – Vírus linfocitário das células T humanas do tipo I
iECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IgA – Imunoglobulina A
IgG – Imunoglobulina G
IgM – Imunoglobulina M
IP3 – Inositol trifosfato
 K^+ – Ião potássio
MUC 5B – Mucina 5B
MUC 7 – Mucina 7
NA – noradrenalina
 Na^+ – Ião sódio
NaCl – Cloreto de sódio
NGF – Fator de crescimento nervoso

PHDA – Perturbação de hiperatividade com défice de atenção
PIP2 - Fosfatidil inositol-4,5-difosfato
PKA – Proteína cinase dependente de cAMP
PLC – Fosfolipase C
PRP – Proteína rica em prolina
RE – Reticulo Endoplasmático
SIDA – Síndrome da imunodeficiência humana
SLPI – Inibidores de proteases secretadas por leucócitos
SNC – Sistema Nervoso Central
SXI – Summated Xerostomia Inventory (Inventário de xerostomia resumido)
TF – Fator tecidual de coagulação
TFF3 – Péptido trifólio fator 3
TNF- α – Fator necrose tumoral alfa
VEGF – fator de crescimento vascular endotelial
XI – Xerostomia Inventory (Inventário de xerostomia)

I. INTRODUÇÃO:

A saliva contribui para a manutenção da homeostasia da cavidade oral e do trato gastrointestinal (Napeñas, Brennan, & Fox, 2009). A disfunção das glândulas salivares é definida como qualquer alteração quantitativa e/ou qualitativa no fluxo salivar (Pedersen, Sørensen, Proctor, Carpenter, & Ekström, 2018). Uma redução do fluxo salivar pode ter um impacto negativo sobre os indivíduos, tornando-os mais vulneráveis a infecções bacterianas e fúngicas, à lesão de cárie dentária e à doença periodontal, condicionando a função fonética, a mastigação, a deglutição, a função gustativa e a adaptação e a retenção das próteses removíveis (Da Silva Marques et al., 2011). Comprometendo a vida social, comportamental e o bem-estar do indivíduo (Hopcraft & Tan, 2010).

A xerostomia manifesta-se como uma queixa subjetiva de boca seca. A sua etiologia é variada, podendo apresentar-se como um sintoma em função de diversas doenças sistêmicas ou como uma consequência de fatores locais (Tanasiewicz, Hildebrandt, & Obersztyn, 2016).

Atualmente, a causa mais prevalente de xerostomia é o consumo crónico de certos fármacos (Wolff et al., 2017), sendo a população geriátrica a mais afligida (Villa, Connell & Abati, 2014). O aumento da esperança média de vida bem como o envelhecimento da população suscita um aumento na prescrição farmacológica, com o intuito de gerir as várias comorbidades associadas. No entanto, a literatura científica que permita guiar os clínicos na prescrição de fármacos, tendo em conta os potenciais efeitos adversos sobre as glândulas salivares, é insuficiente (Wolff et al., 2017).

Tendo isto em consideração, é importante caracterizar a xerostomia, identificar os fármacos com potencial xerostomizantes e comprovar as modalidades terapêuticas mais adequadas e eficazes no tratamento da xerostomia em indivíduos polimedicados. Permitindo assim manter um equilíbrio entre a longevidade e a qualidade de vida dos indivíduos.

Esta dissertação foi realizada através de uma pesquisa bibliográfica, entre Julho e Setembro de 2018, nos motores de pesquisa Pubmed/MEDLINE e Cochrane Library, aplicando as seguintes palavras-chave: Xerostomia”, “Medication”, “Quality of life” e “Salivary gland dysfunction”.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos publicados nos últimos 20 anos (1998-2018) que englobassem as palavras-chave supracitadas e que apresentasse uma direta associação ao tema abordado. Os critérios de exclusão

permitiram excluir artigos que não estavam diretamente associados ao tema, estudos que não foram conclusivos ou que a sua data de publicação excedesse os 20 anos.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Embriologia das Glândulas Salivares

As glândulas salivares dividem-se em dois grupos: as glândulas salivares maiores e as glândulas salivares menores. Os três pares de glândulas salivares maiores são: as parótidas, as submandibulares e por fim as sublinguais, em ordem decrescente de dimensão (Standring & Gray, 2015).

O desenvolvimento embriológico envolve vários tipos de células, as células epiteliais, mioepiteliais, neuronais, linfáticas, mesenquimatosas e endoteliais. A interação destas células inicia-se com o desenvolvimento do epitélio salivar. As glândulas parótidas surgem da porção da ectoderme do epitélio oral, pertencente ao céu da boca. As glândulas submandibulares e glândulas sublinguais derivam da endoderme do epitélio oral do pavimento da boca (Holmberg & Hoffman, 2014). O epitélio do estomodeum começa a engrossar na região onde se encontrará o orifício para o qual a glândula irá drenar. Seguidamente, o botão epitelial começa a alongar-se formando um cordão celular que se vai invaginando para o mesênquima subjacente e que, posteriormente se irá ramificar. Os botões epiteliais continuam a desenvolver-se e a ramificar-se. Na porção central, forma-se uma luz central e nas porções terminais inicia-se o desenvolvimento e diferenciação em ácinos (Katchburian & Arana, 2012). Progressivamente, vão ocorrendo diferenciações citológicas ao nível dos ductos e dos ácinos, originando-se tipos celulares distintos consoante a glândula salivar. A diferenciação celular é regulada pela interação entre o epitélio e o mesênquima, como ocorre em vários órgãos do corpo humano. A lâmina basal apresenta células alongadas que parecem ser estruturalmente semelhantes às células mioepiteliais. O mesênquima derivado da crista neural produz uma variedade de fatores de crescimento que permite o desenvolvimento do parênquima glandular. Em todas as glândulas, a formação dos ductos e a diferenciação dos ácinos ocorre entre a 20^a-24^a semanas de gestação (Holmberg & Hoffman, 2014).

As glândulas salivares labiais iniciam o seu desenvolvimento entre a oitava e a décima semana de gestação. As glândulas salivares palatinas iniciam o seu desenvolvimento após a fusão do palato, entre a décima-segunda e a décima-quarta semana de gestação. As glândulas salivares linguais iniciam a sua formação também entre a oitava e décima semana de gestação. Por volta da vigésima semana de gestação, as glândulas salivares menores já encontram histologicamente definidas. O recém-nascido apresenta as suas

glândulas salivares totalmente funcionais no momento do parto (Gómez de Ferraris, Campos Muñoz, Carda Batalla, Carranza & Sánchez Quevedo, 2009).

2. Anatomia das Glândulas Salivares

2. 1. Glândula Parótida

As glândulas parótidas são as maiores dos três pares de glândulas salivares maiores (Edgar, Dawes, & O`Mullane, 2012).

Situa-se imediatamente abaixo e à frente do ouvido externo. Apresenta uma porção superficial e uma porção profunda. A porção superficial tem uma forma quadrilátera e é delimitada anteriormente pelo ramo da mandíbula e posteriormente pela apófise mastoide e pelo músculo esternocleidomastóideo. Por cima, estende-se até ao arco zigomático e por baixo, encontra-se entre a apófise mastoide e o ângulo da mandíbula. A porção mais profunda estende-se até à parede da faringe. As duas porções são divididas pelo nervo facial, sendo que os ramos do nervo facial são recobertos por uma rede extensa de tecido conjuntivo laxo (Standring & Gray, 2015).

O ducto da parótida origina-se na porção anterior da glândula, cruza o músculo masséter e ao nível do bordo anterior do masséter vira-se para dentro. Atravessa o corpo adiposo da bochecha e o músculo bucinador. Dirige-se obliquamente entre o músculo bucinador e a membrana mucosa da boca, até que se abre para a cavidade oral ao nível do 2º molar definitivo, sobre a mucosa jugal. O ducto apresenta paredes grossas, que contêm fibras contráteis e um epitélio colunar que recobre a sua parede interna. (Standring & Gray, 2015).

Vascularização

Os ramos parotídeos que derivam da artéria carótida externa são responsáveis pela vascularização arterial da mesma. Os ramos parotídeos venosos drenam para a veia jugular externa. Os vasos linfáticos drenam para os nódulos linfáticos superficiais e profundos da porção cervical (Standring & Gray, 2015).

Inervação

Os nervos responsáveis pela inervação parassimpática surgem do nervo glossofaríngeo (IX par craniano) através do gânglio ótico. Do gânglio ótico surgem fibras pós-ganglionares que atingem a glândula através do nervo auriculotemporal. A inervação simpática provém das fibras pós-ganglionares que surgem do gânglio cervical superior

As glândulas parótidas recebem inervação sensitiva através do nervo facial e do nervo auricular maior, que surgem do gânglio trigeminal e do gânglio da raiz dorsal, respetivamente (Ekström, Khosravani, Castagnola & Messana, 2012).

2. 2. Glândula submandibular

A glândula submandibular tem uma forma irregular. Apresenta uma porção de superficial de maior dimensão e uma porção profunda com menor dimensão (Edgar et al., 2012).

A sua porção superficial divide-se em duas partes: superior e inferior. A parte superior dirige-se para fora e assenta sobre a depressão submandibular presente na porção interior do corpo da mandíbula. A parte inferior dirige-se para baixo e para fora e é revestida pela pele, fascia superficial, platisma e fascia cervical profunda. A sua porção profunda relaciona-se com os músculos: milohioideu, hioglosso, estiloglosso e com a porção posterior do músculo digástrico (Standring & Gray, 2015).

O ducto submandibular é longo, mas as suas paredes são mais finas. Surge na porção profunda da glândula e dirige-se para a frente entre os músculos milohioideu, hioglosso e genioglosso. Continua num trajeto anterior e atravessa entre a glândula sublingual e o músculo genioglosso. Abre um orifício ao lado do freio da língua para onde drena o seu conteúdo (Edgar et al., 2012).

Vascularização

Os ramos das artérias facial e lingual são responsáveis pela vascularização arterial. As veias lingual e facial drenam para a veia jugular externa. A drenagem linfática para o grupo cervical profundo (Standring & Gray, 2015).

Inervação

As fibras parassimpáticas pré-ganglionares para a glândula submandibular surgem do nervo facial, pelo nervo da corda do tímpano. Ao atingir o gânglio submandibular surgem fibras pós-ganglionares que inervam as glândulas (Ekström et al., 2012). As fibras simpáticas surgem do gânglio cervical superior (Feher, 2017).

2. 3. Glândula sublingual

É a glândula mais pequena dos três pares de glândulas salivares. Situa-se imediatamente por baixo da mucosa do pavimento da boca, de cada lado do freio lingual,

em contacto com a fossa sublingual presente na face interna da mandíbula, perto da sínfise. Em cima, relaciona-se com a mucosa do pavimento da boca. Em baixo, relaciona-se com o músculo milohioideu. Por trás, relaciona-se com a porção profunda da glândula submandibular. Lateralmente, relaciona-se com a face interna do corpo da mandíbula. Medialmente, relaciona-se o músculo genioglosso, sendo separada dele pelo nervo lingual e pelo ducto da glândula submandibular (Standring & Gray, 2015).

Possui vários ductos excretores, variando de número entre oito a vinte ductos. Os restantes abrem-se para a cavidade oral sobre a mucosa do pavimento da boca. Um ou mais ductos podem, em certos indivíduos, unir-se aos ductos da glândula submandibular (Edgar et al., 2012).

Vascularização

A vascularização arterial é mantida graças às artérias sublinguais e submentonianas, ramos da artéria facial. A vascularização venosa é mantida por veias com o mesmo nome (Standring & Gray, 2015).

Inervação

A inervação parassimpática é feita pelo nervo facial (VII par craniano), através da corda do tímpano que segue para o gânglio submandibular e daí origina fibras pós-ganglionares. O nervo trigémeo (V par craniano) envia fibras sensitivas através do nervo lingual. Não possui inervação simpática (Ekström et al., 2012).

A tabela 1 sumariza o estudo anatómico das glândulas salivares maiores.

2. 4. Glândulas Salivares Menores

As glândulas salivares menores encontram-se dispersas pela cavidade oral, estima-se que existam entre 600 a 1000 glândulas salivares menores. As glândulas adquirem o nome correspondente à sua localização, por isso, definem-se: as labiais, as linguais, palatinas, jugais, glossopalatinas e as glândulas de Von Ebner (Avery, Steele & Avery, 2002). As glândulas glossopalatinas encontram-se no istmo faríngeo. As glândulas palatinas surgem tanto no palato duro como no palato mole. As glândulas linguais dividem-se em anteriores e posteriores, as anteriores localizam-se no músculo perto da face ventral da língua e abrem-se no pavimento da boca perto do freio lingual e as posteriores localizam-se na raiz da língua. As glândulas de Von Ebner surgem perto das papilas circunvaladas, na língua (Standring & Gray, 2015).

Glândula	Referência anatômica	Vascularização	Inervação	Secreção
<i>Parótida</i>	Imediatamente abaixo e à frente do ouvido externo.	Ramos parotídeos da artéria carótida externa. Drenagem venosa para veia jugular externa.	Parassimpática: <ul style="list-style-type: none"> Nervo glossofaríngeo (IX par) Simpática: <ul style="list-style-type: none"> Fibras do gânglio cervical superior 	Serosa
<i>Submandibular</i>	Duas porções: <ul style="list-style-type: none"> Superficial – encontra-se no triângulo digástrico Profunda – Entre o milohióideu (inferior), hioglosso e estiloglosso (medial), nervo lingual (superior), veia lingual profunda e nervo hipoglosso (inferior) e glândula sublingual (anterior). 	Ramos das artérias faciais e linguais. Veias com o mesmo nome drenam para a veia jugular externa.	Parassimpática: <ul style="list-style-type: none"> Nervo facial (VII par) Simpática: <ul style="list-style-type: none"> Fibras do gânglio cervical superior 	Mista (10:1) <ul style="list-style-type: none"> ácinos serosos (10) ácinos mucosos (1)
<i>Sublingual</i>	Sobre o milohióideu e por baixo da mucosa do pavimento da boca.	Artérias sublinguais e submentonianas, ramos da artéria facial. Drenagem venosa feita por veias com o mesmo nome.	Parassimpática: <ul style="list-style-type: none"> Nervo facial (VII par) 	Mucosa

Tabela 1 - Resumo anatômico das glândulas maiores.

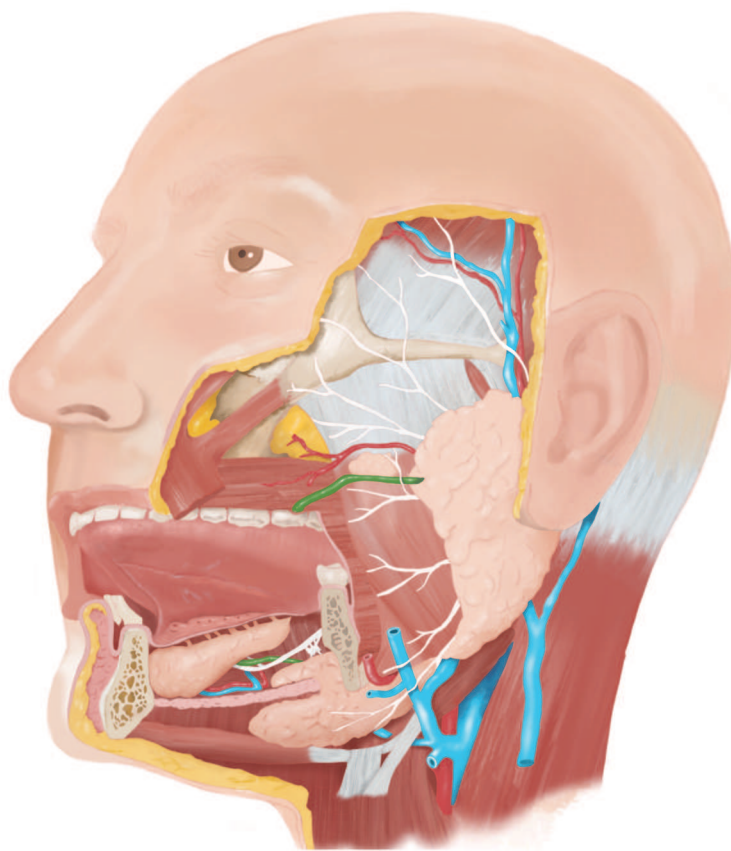


Figura 1 – Ilustração representativa da anatomia da cabeça e pescoço. . Adaptado de (Standring & Gray, 2015).

3. Histologia das glândulas salivares

As glândulas salivares são glândulas exócrinas e merócrinas. São exócrinas pois o seu fluído é excretado para uma superfície livre, a cavidade oral. São merócrinas pois apenas o seu produto é secretada (Gómez de Ferraris et al., 2009).

As glândulas salivares são compostas pelo parênquima que é revestido por tecido conjuntivo, o estroma. O estroma recobre e protege a glândula e a partir deste originam-se septos que dividem a glândula em lobos e subsequentemente em lóbulos. Cada lobo é composto por várias unidades em forma de "uva", os ácinos, as unidades secretórias e circunscritos por um lúmen (Pedersen et al., 2018).

Os ácinos podem ser serosos, mucosos ou mistos, consoante a sua composição de secreção e a morfologia dos seus grânulos. Os ácinos libertam o seu produto para o seu lúmen e, posteriormente para os ductos intercalados que são formados por um epitélio cúbico. Os ductos intercalados unem-se e formam ductos de maior dimensão, os ductos estriados, compostos por epitélio colunar. Os ductos estriados drenam para os ductos coletores, distribuídos entre os vários lobos que constituem as glândulas. Ao nível do hilo, os diversos ductos coletores unem-se para formar o ducto principal. O ducto principal transporta a saliva até à superfície da mucosa da cavidade oral. Os ductos intralobulares (estriados, intercalados e coletores) são impermeáveis à água (Berkovitz, Holland & Moxham, 2009).

Assim, a unidade funcional das glândulas, o adenómero, é constituído pelas células secretoras (ácinos) e o seu sistema de ductos. O tecido conjuntivo que compõe os septos é responsável pelo aporte sanguíneo e nervoso para o parênquima (Pedersen et al., 2018).

As glândulas parótidas e submandibulares apresentam uma cápsula desenvolvida, composta por tecido conjuntivo denso. Nas glândulas sublinguais, a cápsula é muito delgada. As glândulas salivares menores carecem de cápsula. As células plasmáticas em torno dos ductos intralobulares têm como função de secretar as imunoglobulinas, particularmente a IgA em dímeros, sendo mais resistentes à proteólise. Esses dímeros são recolhidos pelas células acinares serosas, ductos estriados e intercalados (Gómez de Ferraris et al., 2009).

As glândulas podem ser classificadas de acordo com a sua secreção em: serosas, mucosas ou mistas (Berkovitz et al., 2009).

Os ácinos serosos são pequenos e em forma esfenoïdal, produzem uma secreção líquida rica em proteínas como: amílases, lactoperoxidases, lisozimas, lipases, o fator de crescimento nervoso e o fator de crescimento epidérmico (Gómez de Ferraris et al., 2009).

Os ácinos mucosos são mais volumosos e têm uma morfologia tubuloacinar. A sua secreção é predominantemente viscosa devido a presença de glicoproteínas, as mucinas (Standring & Gray, 2015).

A células mioepiteliais presentes nos lobos tem como função de induzir a contração das mesmas de modo a facilitar a secreção das células acinares (Ekström et al., 2012).

Vascularização

Há uma vasta rede capilar que circunda os ácinos e os ductos intralobulares (estriados e intercalados). Esta extensa vascularização promove uma rápida secreção de saliva, composta principalmente por água. Esses capilares possuem esfíncteres que mediante estimulação nervosa permitem um aumento significativo do volume sanguíneo, em meros segundos promovendo um aumento da pressão capilar, facilitando a secreção de saliva. Os capilares linfáticos originam-se nos lóbulos e os vasos linfáticos que derivam das glândulas salivares maiores drenam para as cadeias cervicais profundas (Gómez de Ferraris et al., 2009).

Estrutura histológica das glândulas parótidas

As glândulas parótidas são glândulas acinares que contêm ácinos do tipo seroso, exclusivamente. Apresentam uma cápsula espessa e os septos que separam os lóbulos são também proeminentes. Os ductos estão bem desenvolvidos, sendo que os ductos intercalados são largos e fáceis de identificar histologicamente. Na figura 1, pode observar-se histologicamente o complexo funcional da glândula parótida, observando os vários grânulos ricos em proteínas que são facilmente identificáveis (Standring & Gray, 2015). Dentro dos lóbulos, pode encontrar-se adipócitos e com o avanço da idade, o parênquima glandular funcional pode ser substituído por tecido adiposo. A secreção salivar das parótidas é rica em proteínas, nomeadamente, em amílase, proteínas ricas em prolina, entre outras (Nanci, 2017).

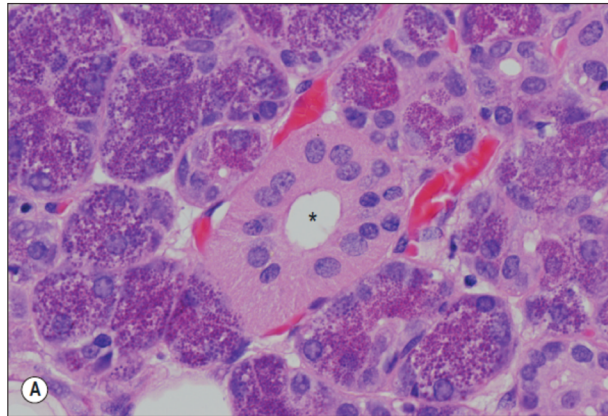


Figura 2 - Estrutura histológica da glândula parótida. Adaptado de (Standring & Gray, 2015).

Estrutura histológica das glândulas submandibulares

As glândulas submandibulares são glândulas tubuloacinares e possuem ácinos serosos e mucosos, dispendo-se num rácio de 10 para 1. Na figura 2, podemos facilmente identificar a estrutura tubuloacinar da glândula submandibular (Standring & Gray, 2015). O estroma e parênquima das glândulas submandibulares é estruturalmente semelhante ao das glândulas parótidas. Possui, por isso, uma cápsula bem desenvolvida e no seu estroma pode encontrar-se uma quantidade substancial de adipócitos, mas em menor quantidade comparativamente às parótidas. Os ductos intercalados são mais curtos do que os das glândulas parótidas, mas os ductos estriados são mais largos. A secreção salivar das submandibulares é mais viscosa que das parótidas e, contém uma quantidade maior de glicoproteínas, cistatinas, entre outras proteínas; e secreta os fatores de crescimento epidérmico e nervoso. (Gómez de Ferraris et al., 2009).

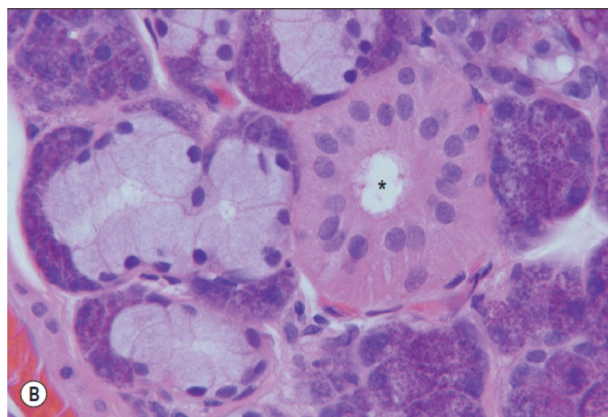


Figura 3 - Estrutura histológica da glândula submandibular. Adaptado de (Standring & Gray, 2015).

Estrutura histológica das glândulas sublinguais

As glândulas sublinguais são glândulas compostas predominantemente por ácinos mucosos e possuem uma cápsula muito fina e pouco definida. No entanto, não se detetam

adipócitos nem no seu estroma nem no parênquima. Os seus ductos são curtos e pouco desenvolvidos (Nanci, 2017). Na figura 3, pode observar-se os ácinos mucosos da glândula sublingual, denotando na mesma, a ausência de ácinos serosos (Standring & Gray, 2015).

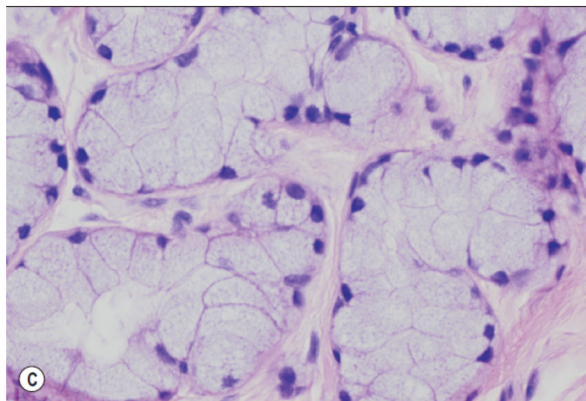


Figura 4 - Estrutura histológica da glândula sublingual. Adaptado de (Standring & Gray, 2015).

Estrutura histológica das glândulas salivares menores

As glândulas salivares menores são um agregado de ácinos e ductos, organizados em pequenos lóbulos, que se encontram na submucosa ou entre as fibras musculares da língua (Avery et al., 2002). À exceção das glândulas de Von Ebner, são constituídas por ácinos mucosos e algumas em semiluas serosas (Katchburian & Arana, 2012).

As glândulas labiais, jugais e linguais anteriores têm uma secreção mista com predomínio mucoso. As glândulas glossopalatinas e linguais posteriores têm uma secreção mucosa (Avery et al., 2002). As glândulas de Von Ebner são glândulas puramente serosas, responsáveis pela secreção de enzimas e proteínas que desempenham um papel importante no paladar (Nanci, 2017). Entretanto esta produção serosa desempenha um papel fundamental nos recém-nascidos na digestão do leite de amamentação (Katchburian & Arana, 2012).

As glândulas labiais encontram-se dispersas ao longo da submucosa labial e pelo músculo orbicular da boca. São responsáveis pela excreção de cerca de um terço das IgA que existem na saliva e pela proteção da face vestibular dos dentes inferiores (Gómez de Ferraris et al., 2009).

As glândulas palatinas localizam-se no palato duro, no palato mole, na úvula e no pilar anterior do istmo das fauces. No palato duro, localizam-se nas zonas laterais e na zona posterior do mesmo, situadas entre a mucosa e o osso e drenam para cada lado da rafe palatina. No palato mole, as glândulas que drenam para a superfície nasal têm um

componente seroso e as que drenam para a cavidade oral são predominantemente mucosas. (Standring & Gray, 2015).

As glândulas linguais anteriores encontram-se próximas da superfície ventral da língua. Histologicamente, são semelhantes às glândulas sublinguais. Apresenta uma pequena quantidade de ácinos serosos entre os vários ácinos mucosos. Possuem ductos intercalados sendo que os ductos estriados são poucos. Os ductos excretores são numerosos mas pequenos e drenam para a cavidade oral na face ventral da língua, perto do freio lingual. A secreção destas glândulas é rica em mucinas e uma das suas funções é a proteção da face lingual dos dentes inferiores. As glândulas linguais dorso posteriores encontram-se na face dorsal da língua, no terço posterior da língua. Os seus ductos drenam sobre as criptas amigdalinas linguais. A secreção salivar destas glândulas tem uma importante função na limpeza e na prevenção da infecção das amígdalas linguais. Assim, ao contrário das amígdalas palatinas, as amígdalas linguais são menos vulneráveis a agentes infecciosos (Gómez de Ferraris et al., 2009).

A saliva proveniente das glândulas salivares menores é rica em mucinas, imunoglobulinas e outras proteínas com propriedades antibacterianas. A sua secreção ainda que seja em pouco volume, é contínua e é essencial para a homeostasia da cavidade oral (Nanci, 2017).

4. Fisiologia da secreção salivar

4. 1. Produção, fluxo e reflexo salivar

A saliva é produzida pelas glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) e pelas glândulas salivares menores. As glândulas salivares maiores são responsáveis pela produção de cerca de 90% do volume diário de saliva, enquanto que os restantes 10% ficam ao encargo das glândulas salivares menores (Pedersen et al., 2018). O volume total produzido diariamente é, em média, entre 500 a 700 ml sendo que este valor pode sofrer alterações dependendo de vários fatores fisiológicos (Sala & Garcia, 2013). O volume presente na cavidade oral depende da existência ou não de estímulo. As glândulas salivares menores funcionam continuamente durante o dia e durante a noite, enquanto que as glândulas salivares maiores têm função, sobretudo quando estimuladas. No entanto, as glândulas salivares maiores têm uma secreção basal que contribui,

juntamente com o volume produzido pelas glândulas salivares menores para a “saliva não estimulada” (Pedersen et al., 2018).

A saliva não estimulada é caracterizada como a saliva que é produzida de forma contínua, na ausência de um estímulo externo. Contudo existe um estímulo proveniente dos centros superiores do Sistema Nervoso Central, como o córtex orbitofrontal e a amígdala, que promovem uma estimulação de baixo nível dos núcleos salivares (Proctor, 2016). Cerca de 60% do volume de saliva não estimulada é produzida pelas glândulas submandibulares, 25% pelas glândulas parótidas, entre 7-8% pelas glândulas sublinguais e uma percentagem de cerca de 8% pelas glândulas salivares menores (Pedersen et al., 2018). O fluxo de saliva não estimulada corresponde a um fluxo de 0,3-0,4ml/min (Villa et al., 2014), há evidência científica que comprova que o fluxo de saliva não estimulada vai diminuindo com a idade (Villa et al., 2014).

A saliva estimulada é definida como a saliva que é produzida mediante um estímulo, podendo existir vários tipos de estímulos que conduzam à produção de saliva estimulada (Sala & Garcia, 2013). Cerca de 50% do volume de saliva estimulada é produzida pelas glândulas parótidas, 35% pelas glândulas submandibulares, entre 7 a 8% pelas glândulas sublinguais e 8% pelas glândulas salivares menores (Pedersen et al., 2018). O fluxo de saliva estimulada encontra-se entre os 1,5-2,0 ml/min (Millsop, Wang, & Fazel, 2017).

A regulação da secreção de saliva é feita pelo Sistema Nervoso Autônomo (Hall, 2015).

4. 2. Ritmos de secreção

O fluxo de saliva não estimulada bem como de saliva estimulada é maior durante a tarde do que de manhã ou à noite, sendo que o atinge o seu pico máximo às seis horas da tarde e o seu pico mínimo pelas seis horas da manhã. A concentração de proteínas encontra-se também em concordância com este ritmo circadiano .

O fluxo de saliva não estimulada é superior no Inverno comparativamente ao Verão, confirmando assim que existe também um ritmo circanual. Além de que a temperatura é também um fator que influencia o fluxo salivar (Ekström et al., 2012).

4. 3. Reflexo salivar

4. 3. 1. Estímulos aferentes

Existem vários estímulos que influenciam o fluxo salivar, como o paladar, o olfato, a mastigação, a fadiga, o stress, a desidratação, náuseas, dor, febre, depressão, sono (Feher, 2017). Esses estímulos são transmitidos por vias aferentes para os núcleos salivares (superior e inferior) presentes na ponte e na bulbo raquidiano do Sistema Nervoso Central (Ekström et al., 2012).

Os estímulos gustativos podem ser divididos em doce, salgado, ácido, amargo e umami. Os sabores (doce, umami e salgado) são fatores que desencadeiam o início do processo digestivo (Fábián, Beck, Fejérdy, Hermann, & Fábián, 2015). E o sabor amargo atua como um sinalizador de alimentos possivelmente tóxicos. O sabor ácido tem um maior impacto sobre o fluxo salivar, podendo aumentar até dez vezes a secreção do volume salivar (Hodson & Linden, 2006).

A glândula parótida é mais sensível e mais responsiva a alterações dietéticas. (Ekström et al., 2012). Os estímulos gustativos são conduzidos pelo nervo facial, que inerva a porção anterior da língua e pelo nervo glossofaríngeo que inerva a porção posterior da língua (Feher, 2017).

O olfato tem também um efeito que potencia a secreção salivar gerando uma resposta das glândulas submandibulares e sublinguais, mas em menor expressão comparado com a função gustativa e mastigatória. (Carpenter, 2013).

A função mastigatória estimula os proprioceptores presentes nos ligamentos periodontais dos dentes. Esta estimulação mecânica é transmitida aos centros salivares através do nervo trigêmeo, passando pelo núcleo do nervo trigêmeo (Feher, 2017). Certos estudos em animais têm demonstrado que uma dieta de menor consistência causa uma redução em tamanho das glândulas parótidas e subsequentemente uma redução da capacidade de secreção e síntese neuronal de acetilcolina, enquanto uma dieta de maior consistência parece aumentar todos os parâmetros supramencionados (Ekström et al., 2012).

A desidratação é um fator que contribui para a redução do fluxo salivar, com o aumento da osmolaridade da mesma. Esta redução pode estar associada a um aumento da

atividade simpática, causando uma vasoconstrição dos vasos que irrigam as glândulas conduzindo a uma redução da secreção salivar. (Fortes, Diment, Di Felice, & Walsh, 2012).

O stress e a fadiga são fatores que contribuem para a redução do fluxo salivar, como resposta a estímulos dos centros superiores que reduzem a estimulação autónoma das glândulas salivares. Durante o sono, os centros superiores responsáveis pela produção de saliva não estimulada durante o dia, reduzem os estímulos dos centros salivares, resultando por isso numa redução do fluxo salivar (Carpenter, 2013). A glândula parótida reduz substancialmente a sua secreção durante o sono (Proctor, 2016).

4. 3. 2. Centros salivares

Os centros salivares encontram-se na junção da ponte e do bulbo raquidiano. Dividem-se em dois: o centro salivar superior e o centro salivar inferior (Hall, 2015). Os estímulos podem chegar da periferia pelos nervos trigémeo, facial, glossofaríngeo para o núcleo do trato solitário (nervo facial e glossofaríngeo) e para o núcleo do nervo trigémeo (nervo trigémeo). Os estímulos poderão também ter origem nos centros superiores do Sistema Nervoso Central (Feher, 2017). Os estímulos são posteriormente recebidos pelos centros salivares (Pedersen et al., 2018). A figura 4 demonstra a regulação parassimpática do reflexo salivar (Hall, 2015).

4. 3. 3. Transmissão eferente

O centro salivar superior é responsável pela transmissão eferente, por intermédio do nervo facial que, por sua vez, transmite a sua estimulação parassimpática para o gânglio submandibular, que envia fibras pós-ganglionares para as glândulas submandibulares e sublinguais (Ekström et al., 2012).

O centro salivar inferior é responsável pela transmissão parassimpática, por intermédio do nervo glossofaríngeo para o gânglioótico que envia fibras pós-ganglionares para a glândula parótida.

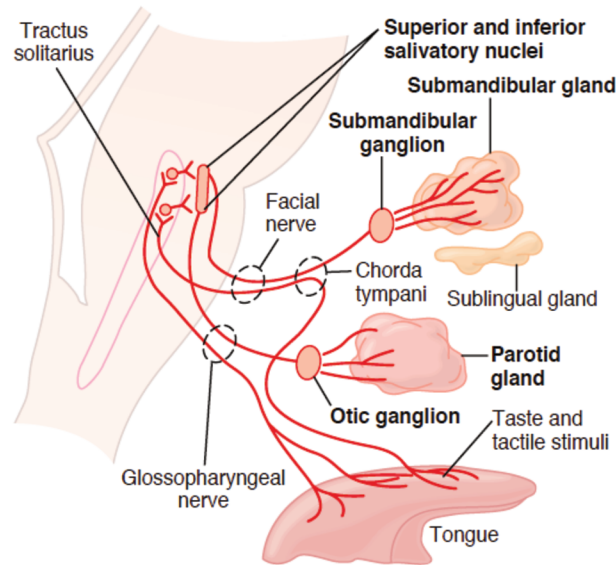


Figura 5- Regulação parassimpática da secreção salivar (Adaptado de Hall, 2015).

Este centro envia também um estímulo eferente para o gânglio cervical superior que, por sua vez, envia fibras simpáticas para as glândulas parótidas e submandibulares (Hall, 2015).

Neurotransmissores

A acetilcolina é o neurotransmissor pós-ganglionar de origem parassimpática que atua sobre os recetores presentes nas glândulas salivares, evocando uma resposta. A acetilcolina atua sobre os recetores muscarínicos M1 e M3, que se encontram na porção basal das células acinares (Pedersen et al., 2018).

A noradrenalina é o neurotransmissor pós-ganglionar de origem simpática que atua sobre os recetores $\alpha 1$ e $\beta 1$ - adrenérgicos (Feher, 2017).

Existem outros neurotransmissores que podem induzir a secreção ou potenciar o efeito da acetilcolina e da noradrenalina, como o péptido vasoativo e o óxido nítrico. O péptido vasoativo, de origem parassimpática, encontra-se envolvido na secreção de proteínas. O óxido nítrico contribui também para a secreção de proteínas. Sendo que tanto a acetilcolina, como o péptido vasoativo e o óxido nítrico têm efeitos vasodilatadores (Ekström et al., 2012)..

Hormonas

As glândulas salivares apresentam recetores para as hormonas sexuais postulando-se, por isso, que certas hormonas poderão também ter impacto sobre a secreção da saliva (Ekström et al., 2012). Há evidência que demonstra que mulheres pré-menopausa têm maiores taxas de fluxo salivar quando comparadas com mulheres pós-menopausa (Meurman, Tarkkila, & Tiitinen, 2009).

As hormonas oriundas do trato gastrointestinal, como a gastrina e a colecistoquinina, também têm um efeito sobre as glândulas salivares, ao nível da secreção de proteínas (Ekström et al., 2012).

Células Mioepiteliais

As células mioepiteliais, muito semelhantes às células do músculo liso, revestem os ácinos e os ductos, recebem a inervação simpática e parassimpática, sendo que a estimulação dos recetores muscarínicos (M1 e M3) e dos recetores α_1 -adrenérgicos promovem a sua contração, aumentando a pressão sobre os ductos e permitindo a excreção de saliva predominantemente viscosa, rica em mucinas (Proctor, 2016).

Fluxo sanguíneo

A estimulação dos recetores de inervação simpática como os α_1 -adrenérgicos e os recetores do neuropéptido Y promovem uma vasoconstrição. Este efeito vasoconstritor surge em função de uma súbita baixa substancial da pressão arterial mas dissociado do reflexo salivar, visto as fibras nervosas estarem associadas ao centro vasomotor e não aos centros salivares. (Ekström et al., 2012). A vasoconstrição reduz substancialmente o volume de saliva secretado (Fortes et al., 2012).

A acetilcolina, o péptido intestinal vasoativo e o óxido nítrico promovem uma vasodilatação que permite a secreção de grandes volumes de saliva (Ekström et al., 2012).

As glândulas salivares produzem também calicraína que atua como uma enzima e promove a transformação de α_2 -globulina em bradiquinina, que é um potente vasodilatador (Hall, 2015).

4. 4. Secreção salivar - produção da saliva primária

As glândulas salivares são as principais responsáveis pela produção de saliva, que compreende duas fases: a produção de saliva primária pelos ácinos e a sua posterior modificação pelos ductos (Carpenter, 2013).

Secreção de Fluido

A estimulação dos recetores muscarínicos M1 e M3 e dos recetores $\alpha 1$ -adrenérgicos pela acetilcolina e noradrenalina, respetivamente, promove um aumento dos níveis intracelulares de cálcio. Esse aumento permite a ativação do cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, presente na porção basolateral da membrana, que promove a entrada de cloro para o interior das células acinares. Em simultâneo, há uma ativação de um canal de cloro, na porção apical, permitindo o efluxo de cloro para o lúmen. A ativação de um canal de potássio, na porção basolateral da membrana, permite criar um gradiente favorável para a contínua entrada de cloro nas células acinares (Dawes et al., 2015).

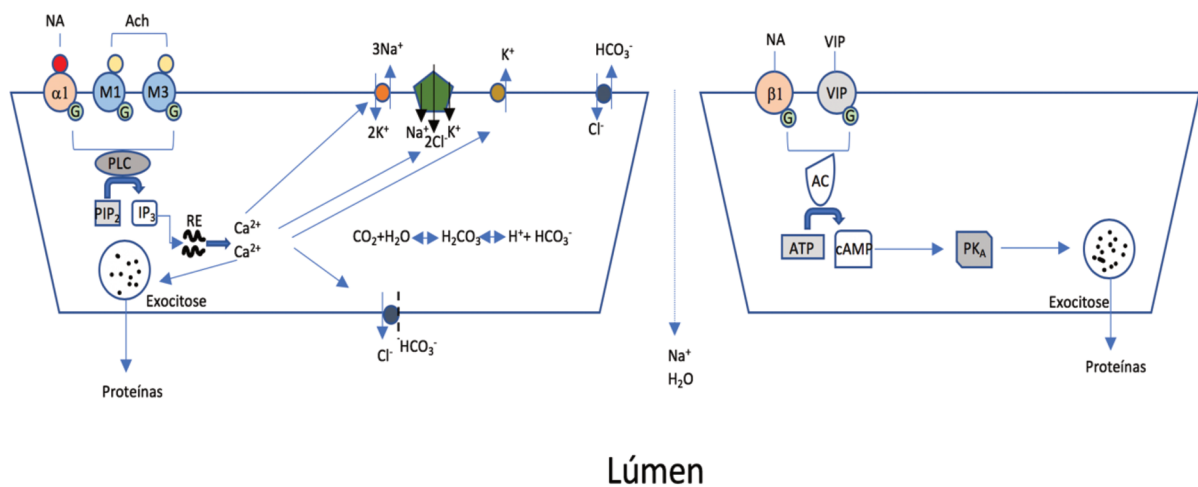


Figura 6 - Formação da saliva primária nos ácidos das glândulas salivares. (NA - noradrenalina; Ach - acetilcolina; PLC - fosfolipase C; PIP2 - Fosfatidil inositol-4,5-difosfato; IP3 - Inositol trifosfato; RE - Reticulo Endoplasmático; AC - Adenil ciclase; PKA- proteína cinase dependente de cAMP. Adaptado de (Pedersen et al.,2018).

Secreção de proteínas

A exocitose de proteínas para o lúmen dos ácidos é principalmente mediada pela noradrenalina, através do estímulo dos $\beta 1$ -adrenérgicos. O péptido intestinal vasoativo, de origem parassimpática, é também responsável pela secreção de proteínas (Proctor, 2016). O segundo mensageiro intracelular é o cAMP (monofosfato cíclico de adenosina) que ativa a proteína cinase dependente de cAMP (PKA), que conduzem à exocitose das proteínas dos grânulos que contêm proteínas (Proctor, 2016). Há também uma associação entre o aumento dos níveis de cálcio intracelular e a exocitose de proteínas (Edgar et al.,2012). A saliva produzida ao nível dos ácidos é isotónica. (Ekström et al., 2012).

4. 5. Secreção de saliva – produção de saliva secundária

A saliva ao passar pelos ductos sofre modificações na sua composição iônica, principalmente ao nível dos ductos estriados (Proctor, 2016). Os ductos estriados promovem o transporte ativo de cloro e sódio, para o seu interior. O sódio é reabsorvido através do canal $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$ ATPase, enquanto que o cloro é reabsorvido através de um co transportador de $\text{Cl}^-/2\text{HCO}_3^-$. Além disso, os ductos estriados são impermeáveis à água, tornando assim a saliva num fluido hipotônico (Feher., 2017). No entanto, a composição da saliva pode alterar-se com o fluxo salivar. O fluxo lento e contínuo da saliva não estimulada ao longo dos ductos, permite a modificação da composição pelos mesmos. No entanto, o fluxo de saliva estimulada é maior volume e em velocidade e, por isso, os ductos não têm a mesma eficiência na modificação da saliva. Assim, a composição da saliva estimulada é mais semelhante à saliva produzida pelos ácinos (Dawes et. al, 2015).

Ao nível dos ductos existem ainda proteínas que promovem o transporte de iões como o tiocianato, o iodo e o nitrato para a saliva (Qin et al., 2012).

A figura 6 representa a arquitetura glandular, transmitindo também informação sobre a secreção da saliva, de acordo com o tipo de célula acinar (Standring & Gray, 2015).

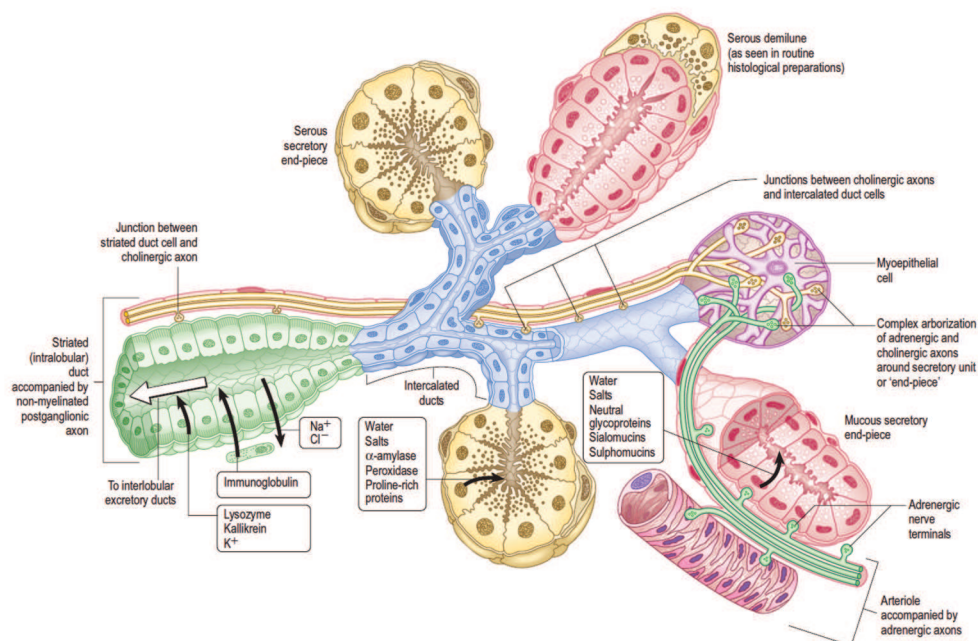


Figura 7 - Arquitetura de uma glândula salivar, incluindo a secreção e transporte de saliva desde os ácinos até aos ductos (Adaptado de Hall, 2015).

5. Saliva – Composição e Funções

A composição da saliva é sobretudo água (99%), sendo que o 1% restante é composto por eletrólitos, hidratos de carbono, lípidos, proteínas, hormonas e ácidos nucleicos (Sala & Garcia, 2013). A saliva enquanto se encontra no sistema glandular é um produto estéril, no entanto, após o contato com a cavidade oral, incorpora microrganismos, restos de células epiteliais, leucócitos, fluido crevicular e, por vezes, sangue na sua composição (Chen et al., 2015).

5. 1. Composição da saliva – Orgânica e Inorgânica

Componentes Orgânicos

A saliva contém péptidos, glicoproteínas e proteínas em maiores quantidades, hidratos de carbono e lípidos com menores quantidades. Na categoria das proteínas podemos identificar: as proteínas ricas em Prolina (PRPs), as histatinas, as estaterinas, as α -amilases, as lactoperoxidases, as mieloperoxidases, as cistatinas, as mucinas, as anidrases carbónicas, as lactoferrinas, as lisozimas, proteínas de ésteres, fibronectina, imunoglobulinas, péptidos de origem bacteriana e entre outras. (Sala & Garcia, 2013). Em relação aos fatores de crescimento temos: o fator epidérmico (EGF), o fator tecidual de coagulação (TF) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Azuma et al., 2013; Dawes, 2015).

As PRPs são proteínas constituídas 70% por aminoácidos como a prolina, a glicina e a glutamina. Podem ser ácidas, básicas ou glicosiladas sendo que as PRPs básicas são exclusivamente produzidas pelas glândulas parótidas enquanto as PRPs ácidas são produzidas pelas glândulas submandibulares, sublinguais e parótidas (Carpenter, 2013, Edgar et al., 2012). A função destas proteínas é a lubrificação da cavidade oral e permite também ligar-se os compostos fenólicos (taninos e certos vegetais com sabor amargo), atenuando os efeitos adstringentes na mucosa oral dos mesmos (Dawes et al., 2015).

As mucinas são glicoproteínas, que revestem os tecidos epiteliais como: todo o trato digestivo (cavidade oral e sistema gastrointestinal), o trato respiratório, o trato reprodutivo e os olhos, desempenhando um papel fundamental na defesa do organismo. São responsáveis para o equilíbrio da flora bacteriana comensal das superfícies que revestem. As glândulas submandibulares, sublinguais e glândulas salivares menores são

responsáveis pela sua secreção (Sala & Garcia, 2013). As mucinas são ricas em aminoácidos (a prolina, a serina e a treonina) e dividem-se em 2 grupos: as MUC 5B e as MUC 7. A função principal das mucinas é hidratar e lubrificar a cavidade oral (Pedersen et al., 2018).

As histatinas são pequenos péptidos ricos em histidina excretados pelas glândulas submandibulares, sublinguais e parótidas e fazem parte do sistema imunitário inato (De Sousa-Pereira et al., 2013). Desta vasta família de péptidos, as histatinas 3 e 5 desempenham papéis mais importantes no sistema imunológico. As histatinas 5 possuem funções antimicrobianas e antifúngicas, sendo responsáveis pela eliminação de esporos e por impedir a germinação desses esporos em leveduras. Além disso, a histatina 5 tem capacidade de inibir a resposta inflamatória gerada por fibroblastos e interfere com as enzimas produzidas por bactérias envolvidas na doença periodontal (De Smet & Contreras, 2005).

As cistatinas pertencem à família heterogénea de inibidores das proteases de cisteína e têm a capacidade de inibir o crescimento bacteriano, fúngico e impedir a precipitação de cristais. (De Sousa-Pereira et al., 2013).

As lactoperoxidases são responsáveis por mediar a conversão do peróxido de hidrogénio em hipotiocianato. Este componente interage com as enzimas bacterianas, responsáveis pela metabolização da glucose, inibindo assim a formação de ácidos pelas bactérias. Assim, o hipotiocianato tem uma função bacteriostática indireta (Sala & Garcia, 2013).

As mieloperoxidases são produzidas pelos leucócitos polimorfonucleares e na presença de peróxido de hidrogénio e de cloro, formam ácido hipocloroso, que tem um efeito antimicrobiano. (Nizam et al., 2014).

As lisozimas são enzimas capazes de hidrolisar o polímero peptidoglicano presente nas paredes celulares das bactérias e de modular direta ou indiretamente o sistema do complemento aumentando a função e a proliferação de neutrófilos polimorfonucleares e de fagócitos (Dawes et al., 2015).

A lactoferrina tem uma função bacteriostática, pois ao ligar-se ao ião de férrico, diminui a sua disponibilidade no meio oral, sendo que esse ião é essencial para a atividade metabólica de certos microrganismos. (Sala & Garcia, 2013).

A fibronectina promove a adesão de várias bactérias da flora comensal da cavidade oral, impedindo a colonização por outras bactérias (Sala & Garcia, 2013).

As estaterinas são proteínas que regulam e promovem a remineralização dos cristais de hidroxiapatite impedindo a precipitação espontânea de sais de cálcio e fosfato (Xiao et al., 2015). Segundo o autor, existe uma correlação positiva entre a suscetibilidade de cárie dentária e a baixa concentração de estaterinas na saliva (Vitorino, Lobo, Duarte, Domingues, & Amado, 2005).

A anidrase carbônica é uma isoenzima com papel fisiológico tanto na saliva como no sangue. A anidrase carbônica VI presente na cavidade oral é responsável por converter o ácido carbônico, que resulta da interação dos iões bicarbonato e hidrogénio, em água e dióxido de carbono contribuindo assim para a capacidade tampão da saliva (Ekström et al., 2012).

As defensinas são também um conjunto de péptidos que pertencem ao sistema imunitário inato. São proteínas catiónicas que se dividem em dois grupos principais: as α e as β . As α -defensinas têm um largo espectro contra bactérias Gram (+) e Gram (-), têm também ação contra vírus, fungos e micobactérias. São secretadas por neutrófilos para a saliva e encontram-se também presentes no fluido crevicular. As β -defensinas são secretadas pelas células epiteliais que revestem a mucosa oral e têm um largo espectro de atividade contra bactérias Gram (+), Gram (-), micobactérias e fungos (De Smet & Contreras, 2005).

A IgA não é um produto de origem glandular, mas sim de origem plasmática e representa cerca de 60% do volume total de imunoglobulinas presentes na saliva. A imunoglobulina é incorporada nos ácinos por endocitose e posteriormente secretada por exocitose. A sua função é proteger a mucosa oral contra bactérias, vírus e fungos (Edgar et al., 2012).

Componentes inorgânicos

Os componentes inorgânicos da saliva são : o cálcio, o fosfato, o potássio, o flúor, o tiocianato, o magnésio, o hipotiocianato, o iodo, o cloro, o amoníaco bicarbonato, o sódio, o nitrato, o sulfato todos nas suas formas iónicas. Os iões com maior relevância, do ponto de vista funcional, são o fosfatos, o bicarbonato, o cálcio e o flúor (Chen et al., 2015).

O fosfato surge predominantemente das glândulas parótidas, sendo que a sua função reside na precipitação de sais sobre as superfícies dentárias, tanto na forma de $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, a um pH de 5, como na forma de CaHPO_4 quando o pH é mais básico. O ião fluoreto tem grande afinidade para o ião cálcio (Ca^{2+}), assim a biodisponibilidade de ião

fluoreto na saliva promove a formação de fluorapatite, sendo mais resistente à dissolução por parte de compostos ácidos, comparativamente à hidroxiapatite (Sala & Garcia, 2013).

O cálcio é excretado sobretudo pelas glândulas submandibulares e predomina em maior quantidade na saliva estimulada. O cálcio pode apresentar-se em diversas formas, associado a proteínas, na sua forma ionizada ou como ião inorgânico. A maior parte do cálcio encontra-se associado a estaterinas ou a PRPs ácidas, evitando a excessiva precipitação do mesmo (Carpenter, 2013). Tanto o cálcio como os fosfatos desempenham funções primordiais no processo de remineralização do esmalte, inibindo a dissolução da hidroxiapatite num meio ácido. (Sala & Garcia, 2013).

O bicarbonato é secretado pelas células acinares das glândulas, no entanto, é reabsorvido a nível dos ductos estriados. A sua concentração é mais elevada na saliva estimulada e tem a função de capacidade tampão da saliva (Edgar et al., 2012).

5. 2. Funções da Saliva

A saliva apresenta diversas funções essenciais à homeostasia do organismo humano. Em baixo serão enunciadas as funções atualmente definidas da saliva (Dawes et al., 2015):

- Sensorial (paladar e olfato)
- Lubrificação e humidificação da cavidade oral
- Proteção da mucosa oral e do esófago
- Digestão
- Proteção dos dentes e estruturas de suporte
- Cicatrização Tecidual

Função sensorial

A saliva é um meio que permite a dissolução dos alimentos e a distribuição desses produtos pelos recetores sensoriais das papilas gustativas dispersas por toda a cavidade oral (mucosa oral, língua, palato mole, nasofaringe, esófago e epiglote) (Dawes et al., 2015). Existem cinco sensações de gosto diferentes: o amargo, o salgado, o ácido, o doce e o umami (Fábíán et al., 2015). Todas estas sensações influenciam o fluxo salivar e, podem até atuar como linha de defesa para impedir a ingestão de substâncias tóxicas. Como resposta à sensação de amargo, o nosso corpo pode desencadear mecanismos como a tosse ou a regurgitação para impedir a ingestão dessas substâncias (Dawes et al., 2015).

Atualmente estão identificados 2 tipos de recetores para o doce, 1 tipo de recetor para o umami e cerca de 25 recetores para o amargo. Estes tipos de recetores estão

distribuídos além da cavidade oral e estruturas anexas, podendo encontrar-se no cérebro, no músculo liso das vias aéreas, nos cílios do epitélio das vias aéreas, entre outras regiões (Liman, Zhang, & Montell, 2014).

A saliva hipotônica é um fator vantajoso no que toca à sensação de gosto, permitindo distinguir facilmente o sabor salgado visto que, a presença de cloro e sódio impediria o reconhecimento deste sabor (Dawes et al., 2015).

Os aromas são detetados pelos recetores olfativos presentes no nariz, através da inalação de ar ou através da nasofaringe durante o processo de ingestão de alimentos ou líquidos. A saliva tem uma associação direta na incorporação destes aromas através da nasofaringe ao permitir a incorporação dos mesmos no bolo alimentar. Neste sentido, durante a mastigação há uma maior libertação desses aromas, permitindo um aumento do fluxo salivar. Quando existem condições que comprometem o fluxo salivar, os recetores gustativos podem ficar menos suscetíveis à sensação gustativa (Dawes et al., 2015).

Função de lubrificação e humidificação da cavidade oral

A humidificação da cavidade oral desempenha uma função protetora, de modo a torna-la menos vulnerável à abrasão e permitindo a remoção de restos alimentares, de células epiteliais descamadas e outras células e microrganismos, com a deglutição. A humidificação da cavidade oral é mantida graças ao contínuo fluxo de saliva não estimulada, que é também responsável por impedir a infecção retrógrada das glândulas salivares através dos ductos salivares (Edgar et al., 2012).

O papel de lubrificação por parte da saliva ainda não está bem descrito na literatura científica atual, no entanto, assume-se que a lubrificação poderá dever-se à combinação de mucinas, de proteínas ricas em prolina e outras proteínas de baixo peso molecular (Dawes et al., 2015).

Proteção da mucosa oral e do esófago

A saliva desempenha uma função protetora da mucosa oral e do esófago graças a vários componentes que nela figuram. De uma maneira geral, a saliva não estimulada não apresenta uma grande concentração de bicarbonato o que a torna vulnerável à ação de produtos ácidos ingeridos (Edgar et al., 2012). No entanto, o ácido é um potente estimulador salivar e esta ação é revertida pois a saliva estimulada apresenta quantidades

substanciais de bicarbonato, antagonizando o efeito potencialmente danoso dos ácidos (Hodson & Linden, 2006).

A presença combinada de bicarbonato e de anidrase carbônica na saliva, contribui para a regulação de alterações drásticas de pH, evitando danos sobre o esmalte e a mucosa que reveste o trato digestivo superior, aliás como será descrito adiante (Pedersen et al., 2018).

A saliva desempenha também um papel importante na digestão, na formação e na deglutição do bolo alimentar, permitindo o seu transporte ao longo do esôfago até ao estômago (Dawes et al., 2015).

A contínua produção de saliva não estimulada e respetiva deglutição da mesma permite a neutralização de ácido que reverta do estômago para o esôfago, em indivíduos que padecem de refluxo gastro esofágico. Além disso, a presença de ácido no esôfago promove um reflexo que estimula a produção de saliva e, como anteriormente descrito, a saliva estimulada detém maior capacidade de tampão o que auxilia a neutralização do pH no esôfago. O EGF que é secretado na saliva induz a proliferação das células epiteliais do esôfago, promovendo assim uma maior renovação do mesmo (Azuma et al., 2013).

Há também a formação de uma película, por transglutaminação das proteínas salivares (as mucinas), que se adere às células epiteliais da mucosa oral. Esta película serve de lubrificante durante os contatos entre a mucosa e os dentes ou outras estruturas como a língua, e evita a descamação ou a agressão por parte de estímulos externos (Dawes et al., 2015).

Digestão

A α -amilase é a proteína mais predominante na saliva. É responsável pela degradação enzimática do amido em maltose, maltriose, maltotetrose e outros oligossacarídeos de cadeias mais pequenas (Dawes et al., 2015). Esta enzima desempenha a sua função fisiológica a um pH próximo do neutro. Quando o bolo alimentar é deglutido e envolvido no estômago, o pH ácido desse ambiente neutraliza a ação da α -amilase salivar. Woolnough et. al, descreveu através de um estudo *in vitro* que, cerca de 17% do amido total ingerido sofre degradação enzimática pela α -amilase salivar (Woolnough, Bird, Monro & Brennan, 2010).

Outra enzima presente na saliva é a lipase lingual. É produzida pelas glândulas de Von Ebner. Possui uma atividade hidrolítica responsável por quebrar as ligações éster entre os ácidos gordos e o glicerol. Foi demonstrado em estudos com animais roedores,

que a lipase lingual tem uma atividade metabólica expressiva, no entanto, nos estudos disponíveis em seres humanos, a lipase lingual não parece ter grande atividade metabólica (Dawes et al., 2015).

Proteção dos dentes e estruturas de suporte

A saliva desempenha várias funções associadas à proteção dos dentes e respectivas estruturas de suporte como a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar (Dawes et al., 2015).

A película adquirida é formada pela adsorção seletiva de proteínas, péptidos e outras moléculas, presentes na saliva, à superfície do esmalte. Forma uma interface entre a superfície do esmalte e o meio oral, funcionando como uma barreira que regula os processos de mineralização e desmineralização (Sala & Garcia, 2013). Contudo, apenas 14,4% das proteínas da película aderida têm origem nas glândulas salivares, sendo que a restante composição provém de várias origens como o fluido crevicular, o sangue, as células da mucosa, restos alimentares e microrganismos (Siqueira, Zhang, Helmerhorst, Gygi, & Oppenheim, 2007).

Siqueira et. al, categorizou as proteínas de acordo com as suas funções fisiológicas: a capacidade de remineralização, a resposta inflamatória, a resposta imunitária, a capacidade tampão, a capacidade antibacteriana e capacidade de lubrificação. Concluiu que a maioria delas teriam capacidades remineralizadoras, seguidas de inflamatórias, imunitárias, antibacterianas, capacidade tampão e capacidade de lubrificação (Siqueira et al., 2007).

A erosão dentária é o resultado da perda de estrutura da hidroxiapatite devido à dissolução por ácidos, sem um envolvimento bacteriano direto. Os componentes da película adquirida permitem reduzir e retardar a desmineralização do esmalte, quando exposto a um meio ácido (Dawes et al., 2015). As proteínas com capacidade de ligação ao cálcio são das primeiras a aderir à superfície dentária e têm um papel importante na proteção contra a erosão dentária, ao permitir a remineralização da estrutura que foi alterada pela erosão (Martins et al., 2013). Um estudo comprovou que o aumento da taxa de fluxo de saliva estimulada suprime a erosão da hidroxiapatite, pois a saliva estimulada suprime a erosão da hidroxiapatite, pela sobressaturação de cálcio e fosfato presentes na saliva (Jager et al., 2011). Mesmo em repouso, as concentrações de cálcio e fosfato, presente na saliva não estimulada mantém a homeostasia e estabilidade dos cristais de hidroxiapatite (Dawes et al., 2015).

A saliva atua como protetora em relação à cárie dentária. Com a ingestão de hidratos de carbono fermentáveis (glucose e sacarose), certos microrganismos têm a capacidade de os fermentar produzindo ácido láctico ou outros ácidos. Esses ácidos baixam o pH, que pode atingir valores críticos, levando à dissolução da estrutura dentária iniciando a cárie dentária. O *clearance* da saliva influencia a difusão dos ácidos produzidos pelas bactérias. Ou seja, quanto mais lento for o *clearance* da saliva, maior é permanência dos ácidos sobre as estruturas dentárias, tornando-as mais vulneráveis à cárie dentária. Outro fator anticariogénico presente na saliva é a ureia. Certos microrganismos libertam urease, que é uma enzima que promove a degradação da ureia em amónia e dióxido de carbono. A amónia é um produto alcalino que promove o aumento do pH da placa bacteriana, neutralizando o pH ácido (Dawes et al., 2015).

Os diversos péptidos e proteínas presentes na saliva que possuem propriedades antibacterianas, antivirais e antifúngicas não são suficientes para os eliminar todos os microrganismos. Assim, uma higiene oral adequada, juntamente com as funções protetoras da saliva, permitem reduzir a prevalência de microrganismos nocivos, prevenindo infeções locais ou sistémicas (Dawes et al., 2015).

Cicatrização Tecidual

A mucosa oral está constantemente sujeita a vários fatores traumáticos como forças mecânicas e stress químico, tornando-a mais suscetível a lesões. O epitélio que reveste a mucosa e a lubrificação feita pela saliva são fatores que contribuem para a proteção da mucosa perante fatores que a procurem agredir. Ainda assim, podem ocorrer danos na mucosa oral que terão necessariamente de cicatrizar (Dawes et al., 2015).

As lesões da cavidade oral têm cicatrização mais célere em comparação com outras zonas do corpo, por diversas razões (Wong et al., 2009). Os fatores que contribuem para tal são:

1. Turn-over celular da mucosa oral é maior do que o turn-over das células epiteliais da pele;
2. Mucosa oral é altamente vascularizada, permitindo maior aporte de células, nutrientes e outros fatores de crescimento. A grande vascularização também permite maior facilidade na remoção de bactérias e células descamadas.
3. O ambiente húmido criado pela saliva permite uma cicatrização mais rápida pois previne a desidratação das células e melhora o suprimento de nutrientes.

Assim, o papel da saliva na cicatrização passa por:

- Acelerar a hemostase;
- Ter propriedades antimicrobianas;
- Possuir e distribuir fatores de crescimento;

A saliva possui vesículas extracelulares (EVs) que contribuem para a resposta imunitária, para a progressão tumoral, para a coagulação e servem como potenciais biomarcadores para certas doenças sistêmicas (Kouwaki, Okamoto, Tsukamoto, Fukushima, & Oshiumi, 2017). Estas vesículas expõem o fator tecidual de coagulação (TF) que promove a hemostase. Yu et. al, 2018 demonstrou que as vesículas extracelulares presentes na saliva, ativariam a coagulação mais rapidamente comparativamente às EVs presentes na corrente sanguínea. O ato reflexo de lamber uma ferida é um ato inconsciente que poderá estar relacionado com o fato de a saliva promover uma hemostase mais rápida e eficiente (Dawes et al., 2015).

A saliva apresenta também na sua composição fatores de crescimento (Dawes et al., 2015). São vários os fatores de crescimento que foram identificados na saliva: o EGF, o fator transformante α (TNF- α) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) O EGF e o TNF- α promovem a migração, a proliferação e a diferenciação das células sendo, por isso, importante nas fases iniciais da cicatrização. O VEGF deriva das glândulas submandibulares e tem como função a angiogênese, fundamental para o aporte de nutrientes e células para local da lesão (Azuma et al., 2013; Dawes 2015).

Existem outras proteínas e péptidos que amplificam a cicatrização através das suas propriedades anti-inflamatórias. Dos quais se salientam, as inibidoras de proteases secretadas por leucócitos (SLPI), os péptidos trifólios e as histatinas. As SLPI são inibidores de várias enzimas que promovem a degradação de outras proteínas, como a elastase, a tripsina ou a catepsina. Os péptidos trifólios fator 3 (TFF3) conferem resistência à degradação enzimática da mucosa oral além de estarem envolvidos na promoção da migração dos queratinócitos (Dawes et al., 2015).

As histatinas, como referido anteriormente, têm propriedades que promovem a estimulação das células epiteliais, promovendo um encerramento da ferida mais rápido (Dawes et al., 2015).

6. Condições que alteram a secreção salivar

A saliva tem funções fundamentais para a homeostasia não só da cavidade oral como de todo o organismo. A alteração quantitativa ou qualitativa da secreção de saliva pode

ter um impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo. Assim, é importante distinguir as várias condições que possam estar associadas a uma disfunção do sistema glandular salivar.

A disfunção das glândulas salivares inclui a hipofunção das glândulas salivares, a sialorreia e a xerostomia (Wolff et al., 2017).

6. 1. Sialorreia

A sialorreia pode ser classificada como primária ou secundária. A sialorreia primária ocorre quando há uma secreção excessiva de saliva enquanto que a sialorreia secundária pode ser resultado de várias doenças que afetem a coordenação do sistema estomatognático, impedindo a deglutição da saliva (Egevad, Petkova, & Vilholm, 2014). Geralmente, surge como um sintoma em algumas doenças neurológicas como a esclerose amiotrófica lateral, a paralisia cerebral e a doença de Parkinson. A sialorreia pode ser um resultado da toma de certos medicamentos neurolépticos, como a clozapina, podendo afetar 30 a 80% dos doentes que são submetidos a esta terapia. A etiologia é diversa podendo incluir doenças neurológicas, como em cima descritas, ou problemas locais e sistémicos. Quanto aos problemas locais, podemos incluir a má-oclusão, a incompetência labial, deformidades congénitas ou adquiridas da língua. Relativamente aos problemas sistémicos, além dos reportados em cima, uma infeção (como amigdalite, infeção por herpes vírus, infeção por vírus Cocksackie) que dificulte a deglutição poderá causar uma acumulação excessiva de saliva na cavidade oral (Meningaud, Pitak-Arnnop, Chikhani & Bertrand, 2006).

A prevalência de sialorreia em indivíduos com a Doença de Parkinson pode variar entre os 30 e os 74% (Kalf, Swart, Borm, Bloem & Munneke, 2009).

A sialorreia tem um impacto negativo sobre a qualidade de vida e pode levar à aspiração de saliva, podendo causar pneumonia ou asfixiação. Pode também causar dificuldades na fala, na deglutição, podendo favorecer infeções periorais ou a perda de fluídos e electrólitos (Meningaud et al., 2006).

Atualmente, existem várias propostas terapêuticas para gerir a sialorreia como a aplicação de toxina botulínica, a aplicação de radioterapia, a excisão de glândulas salivares, a prescrição de medicação anti-colinérgica, a terapia comportamental (*Behavioral modification via biofeedback*), a aplicação de aparelhos funcionais, a neuroectomia das vias parassimpáticas glandulares, a fotocoagulação dos ductos ou acupuntura (Dashtipour et al., 2017; Meningaud et al., 2006). A administração de fármacos anti-colinérgicos pode ser um tratamento conservador, no entanto, esses

fármacos encontram-se associados a outros efeitos adversos como um déficit cognitivo, vertigens ou retenção urinária (Dashtipour et al., 2017).

6. 2. Hipofunção glandular e xerostomia

A hipofunção glandular é definida como condição em que existem alterações qualitativas ou quantitativas na saliva (Hopcraft & Tan, 2010). A hipossalialia é definida como uma diminuição do fluxo salivar dos valores normais (saliva não estimulada $\leq 0,1$ mL/min e saliva estimulada $\leq 0,5$ mL/min). A xerostomia é definida como um sintoma de secura oral. A xerostomia pode ou não estar associada a uma hipofunção, que pode ser comprovado por sinais objetivos obtidos através da sialometria (Villa et al., 2014). A boca seca é outra definição usada na literatura e geralmente é utilizada para descrever a xerostomia (Villa et al., 2015). Será abordado com maior detalhe a xerostomia mais adiante.

7. Xerostomia

A xerostomia pode ser definida como um sintoma que manifesta uma secura da cavidade oral. Na atual população mundial onde a esperança média de vida é cada vez maior e os estudos demográficos demonstram o envelhecimento da população, a xerostomia é um problema crescente que afeta o bem estar e a qualidade de vida dos indivíduos (Wolff et al., 2017). Neste sentido, existe a necessidade de estudar e identificar os seus fatores causais, o diagnóstico e a sua terapêutica, para que se possa minimizar o impacto negativo sobre os indivíduos (Hopcraft & Tan, 2010; Millsop et al., 2017; Napeñas et al., 2009; Plemons, Al-Hashimi, & Marek, 2014; Tanasiewicz et al., 2016).

7. 1. Definição e classificação de xerostomia

A xerostomia pode apresentar vários sinónimos como: a secura oral, a secura da boca ou a boca seca. Todos esses sinónimos são representativos da queixa principal que é a secura da cavidade oral (Tanasiewicz et al., 2016). Para além de um sintoma subjetivo, pode ser um fiável indicador de disfunção glandular profunda (Villa et al., 2014). Os sinais e sintomas derivados da xerostomia podem comprometer a saúde oral bem como a qualidade de vida do indivíduo (Baharvand, Khodadoust, Mohammadi, Mortazavi, & Movahhedian, 2014).

Não há uma classificação definida da xerostomia na literatura, no entanto, poderá ser categorizada em xerostomia verdadeira (também denominada de xerostomia vera ou xerostomia primária) e em pseudo xerostomia (também designada como xerostomia sintomática) (Tanasiewicz et al., 2016). A xerostomia verdadeira encontra-se associada a uma hipofunção glandular, refletindo-se numa secreção salivar insuficiente. Quanto à pseudo xerostomia, o fluxo salivar encontra-se dentro de valores normais, no entanto, o indivíduo reporta secura oral (Millsop et al., 2017).

A xerostomia pode também ser categorizada de acordo com a frequência dos seus sintomas: periódica ou persistente (Tanasiewicz et al., 2016).

7. 2. Epidemiologia da xerostomia

A prevalência da xerostomia poderá variar entre os 10 até aos 46% (Hopcraft & Tan, 2010). No entanto, é difícil de determinar precisamente devido à insuficiente quantidade de estudos epidemiológicos, devido à heterogeneidade da população por ela afetada e por outras variáveis associadas (doenças sistémicas, terapias farmacológicas e fatores locais) (Baharvand et al., 2014; Napeñas et al., 2009).

Existem também evidência que demonstra que a xerostomia e a hipofunção glandular podem ser entidades separadas (Ikebe et al., 2007).

A xerostomia é mais prevalente em mulheres na idade pós-menopausa. A prevalência pode chegar a ser de 100% em indivíduos com síndrome de *Sjögren* ou indivíduos submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço (Pedersen et al., 2018).

7. 3. Etiologia da xerostomia

As causas de xerostomia podem ser sistémicas ou locais. A xerostomia não é uma doença mas sim um sintoma, podendo ser um sintoma ilustrativo de certas doenças (Tanasiewicz et al., 2016). Os mecanismos que causam xerostomia também variam consoante as causas, sendo que a terapia poderá também variar (Baharvand et al., 2014).

As doenças sistémicas que podem causar xerostomia são: endocrinológicas, autoimunes, infecciosas e granulomatosas (Millsop et al., 2017).

Doenças endócrinas

A diabetes *mellitus* é uma doença endócrina caracterizada pelo défice de produção de insulina, resultando numa alteração metabólica e da concentração de glucose no sangue. A diabetes *mellitus* pode ser do tipo I ou do tipo II, consoante a sua etiologia.

A prevalência da xerostomia em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo I é de 53% em adolescentes e 38% em crianças (Busato et al., 2009). Quanto à diabetes *mellitus* tipo II, a sua prevalência pode variar entre 14-62% (Baharvand et al., 2014).

A xerostomia é um sintoma comum em indivíduos diabéticos, que surge possivelmente como resultado de uma desidratação devido à poliúria (Busato et al., 2009). Outra causa poderá ser a neuropatia que se desenvolve com a diabetes *mellitus*, postulando-se que poderá interferir com a capacidade de resposta das glândulas salivares mediante um estímulo (Baharvand et al., 2014). Alterações na microcirculação a nível glandular pode também ser uma resposta para a diminuição do fluxo salivar (Millsop et al., 2017).

A doença de *Graves* e a tiroidite de *Hashimoto* são doenças autoimunes da tiróide muito frequentes, afetando sobretudo o sexo feminino. Caracterizam-se por existirem anticorpos contra os antígenos da tiroide como o recetor da hormona estimuladora da tiroide (TSH), da tiroglobulina e da tiroperoxidase (Baharvand et al., 2014). Existem características histológicas, séricas e genéticas semelhantes entre as doenças autoimunes da tiroide e o síndrome de *Sjögren*. Além disso, ambas as condições parecem coexistir com muita frequência. Esta associação pode levar a que os indivíduos com esta condição evidenciem o sintoma de xerostomia (Pedersen et al., 2018).

Doenças autoimunes

O síndrome de *Sjögren* é definido como uma exocrinopatia autoimune que se caracteriza por xerostomia e xeroftalmia, como resultado da perda progressiva da função glandular. É mais prevalente no sexo feminino, num rácio de 9 para 1. As mulheres na peri-menopausa ou pós-menopausa são as mais comumente afetadas. Pode ser classificado como síndrome de *Sjögren* primário ou secundário, sendo que o secundário está geralmente associado a outras doenças do tecido conjuntivo (a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso, a escleroderma e a cirrose biliar primária) (Baharvand et al., 2014). Os sinais e sintomas característicos da síndrome de *Sjögren* são: um elevado índice de cárie, uma secura das mucosas orais, maior suscetibilidade a infeções orais, alterações das secreções salivares, aumento de volume das glândulas salivares, dificuldades em mastigar, falar e deglutir, alteração do paladar. Estes sinais e sintomas podem levar a uma má-nutrição e diminuir drasticamente a qualidade de vida (Fox, 2007). Os achados histológicos incluem uma perda progressiva de células acinares, um infiltrado periductal

de linfócitos T e B, com preservação das células ductais (Millsop et al., 2017). O diagnóstico do síndrome de *Sjögren* poderá ser feito através de uma biópsia das glândulas salivares menores e através de análise sérica detetando uma hipergamaglobulinemia (IgG>IgA>IgM), uma elevação da velocidade de sedimentação, a persistência do fator reumatoide e a presença de auto anticorpos como a SS-A/Ro e a SS-B/La (Fox, 2007).

O lúpus eritematoso é uma doença inflamatória autoimune do tecido conjuntivo e pode surgir numa de duas formas: discoide ou sistêmico, sendo que ambos têm manifestações orais. Apresenta maior prevalência no sexo feminino. Afeta indivíduos entre os 10 e os 50 anos de idade. Cerca de 75% ou mais dos indivíduos afetados apresentam a xerostomia como um sintoma, sendo que 1/3 dos indivíduos afetados apresenta a síndrome de *Sjögren* em 1/3 dos indivíduos afetados (Baharvand et al., 2014).

A artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta o tecido conjuntivo. Além dos sintomas articulares, pode revelar sintomas hematológicos, neurológicos, cardiovasculares bem como a hipofunção das glândulas lacrimais e salivares. Tem maior prevalência no sexo feminino (Regezi, Jordan & Sciubba, 2017).

A hipofunção das glândulas salivares leva a uma diminuição do fluxo salivar bem como a alterações qualitativas da saliva (Millsop et al., 2017). As alterações qualitativas na saliva podem ser uma alteração da atividade da peroxidase, uma diminuição de proteínas como a lisozima e a lactoferrina. Há também uma coexistência frequente da artrite reumatoide com o síndrome de *Sjögren* (Tanasiewicz et al., 2016).

A escleroderma é uma doença autoimune que se caracteriza por uma fibrose progressiva da pele e de outros tecidos conjuntivos. Tem maior prevalência no sexo feminino, num rácio de 4 para 1. As faixas etárias com maior incidência são entre os 30 e os 50 anos de idade. Pode haver a fibrose dos ductos excretores, dos ácinos lacrimais bem como dos ácinos glandulares podendo causar xeroftalmia e xerostomia, respetivamente (Millsop et al., 2017).

A cirrose biliar primária é uma doença autoimune em que há uma destruição progressiva dos ductos biliares, mais prevalente no sexo feminino. A xerostomia, a disfagia, a fadiga e a icterícia são manifestações clínicas desta doença. Há também uma associação em 47-73% dos casos ao síndrome de *Sjögren* (Baharvand et al., 2014).

Infeções bacterianas

A actinomicose é uma infecção bacteriana causada maioritariamente pelo *Actinomyces israeli*, uma bactéria anaeróbia Gram (+). Estas bactérias são normalmente encontradas nas amígdalas, nos sulcos gengivais, em lesões de cárie e em dentes com tratamento endodôntico. A infecção surge em consequência de um trauma oral, uma cirurgia ou como resultado de uma infecção prévia por *Actinomyces israeli* (Regezi et al., 2017). Podem infiltrar os ductos das glândulas submandibulares e parótidas, criando abscessos. A obstrução desses ductos pode levar a uma diminuição do fluxo salivar e, por isso, à manifestação de xerostomia (Millsop et al., 2017). A sintomatologia resolve, geralmente após a administração prolongada de penicilina (de alguns meses até a um ano) (Regezi et al., 2017).

Infeções virais

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é uma infecção viral em que 30-80% dos indivíduos afetados apresentam manifestações orais. Aliás, algumas dessas manifestações orais podem ser indicativos da progressão para o Síndrome da Imunodeficiência adquirida (SIDA). Algumas das manifestações orais são infecções por *Candida Albicans*, Sarcoma de *Kaposi*, infecções pelo vírus herpes *simplex* (HSV), pelo vírus papiloma humano (HPV), leucoplasia oral pilosa, um aumento de volume da glândula parótida, doença periodontal, lesões ulcerativas e xerostomia. A xerostomia surge entre 1,2-40% dos doentes seropositivos, possivelmente devido à infiltração das glândulas parótidas pelos linfócitos T CD8+ ou devido à medicação antirretroviral (Baharvand et al., 2014).

A infecção causada pelo vírus *Epstein-Barr* (EBV), um vírus da família do herpes vírus, é uma infecção relativamente comum, afetando 20-30% dos indivíduos até aos 30 anos de idade. Este vírus encontra-se associado a uma grande variedade de doenças autoimunes bem como ao linfoma de *Burkitt*, ao linfoma de *Hodgkin* e ao carcinoma pavimento-celular oral. Das doenças autoimunes a que o EBV se encontra associado destacam-se a artrite reumatoide, o lúpus eritematoso sistémico, doença autoimune da tiroide, diabetes *mellitus* tipo I e a síndrome de *Sjögren*. A xerostomia surge como uma sequela das possíveis consequências da infecção por EBV (Millsop et al., 2017).

O vírus linfotrópico da célula T humana do tipo I (HLTV-1) é capaz de promover doenças autoimunes pela infecção de células imunocompetentes. Os anticorpos Anti-HLTV-1 são encontrados em 3,8%-36.7% dos indivíduos com síndrome de *Sjögren* (Baharvand et al., 2014).

A infecção pelo vírus citomegalovírus (CMV), que também pertence à família do herpes vírus, tem uma prevalência entre os 47-89%, na população adolescente. As glândulas salivares são um dos órgãos alvo da infecção por CMV e a persistência desta infecção pode conduzir a danos estruturais das mesmas, resultando numa diminuição da secreção salivar. Esses danos poderão surgir como resultado direto do vírus, dos efeitos citotóxicos do sistema imune ou como da deposição progressiva de colagénio acelular ou fibrose (Regezi et al., 2017).

O vírus da hepatite C (HCV) afeta mais de 170 milhões de indivíduos em todo o mundo sendo que 74% desses doentes podem vir a demonstrar condições extra-hepáticas. Cerca de 35% desses doentes manifestam xerostomia como um dos sintomas orais (De Mattos Camargo Grossmann, Teixeira, De Oliveira, & Do Carmo, 2010). A terapêutica para a HCV pode também estar associada a xerostomia (Baharvand et al., 2014).

Doenças granulomatosas

A tuberculose é uma das causas de mortalidade mais comuns na população mundial. É uma doença granulomatosa que resulta da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Os pulmões são os órgãos mais afetados, no entanto, podem afetar os ossos, os rins, as glândulas suprarrenais, o pericárdio, o peritoneu, a língua, os nódulos linfáticos e as glândulas salivares (Millsop et al., 2017). A infecção das glândulas salivares é rara e existem poucos casos documentados, estima-se que a tuberculose surja nas glândulas salivares em 0,5-5% dos casos totais. A glândula parótida é geralmente a mais afetada, mas existe documentação de casos nas glândulas submandibulares, sublinguais e nas glândulas menores (Babazade, Mortazavi, & Jalalian, 2012). A xerostomia encontra-se frequentemente associada a casos de tuberculose, sejam das glândulas salivares ou não (Millsop et al., 2017).

A sarcoidose é outra doença granulomatosa em que se formam granulomas não caseosos que podem afetar qualquer órgão, no entanto, afetam sobretudo os pulmões e os nódulos linfáticos. O edema das glândulas parótidas e submandibulares, bem como a manifestação de xerostomia pode ocorrer em doentes com sarcoidose (Baharvand et al., 2014).

Doenças de deposição

A hemocromatose é uma das doenças hereditárias mais comuns. Caracteriza-se pela deposição excessiva de ferro em vários órgãos, como o fígado, o pâncreas, o coração e certas glândulas endócrinas. Nesta doença, existem mutações nas proteínas responsáveis por inibir a libertação de ferro para a circulação sanguínea. A acumulação de ferro leva à necrose celular e consequentemente à fibrose. Podem ocorrer anormalidades funcionais como cirrose hepática, cardiomiopatias, diabetes, artropatias, osteoporose, pigmentação da pele, hipogonadismo (Millsop et al., 2017). Em indivíduos com hemocromatose e valores de ferritina elevados, há uma diminuição do fluxo salivar (Sanchez-Pablo, Gonzalez-Garcia, & del Castillo-Rueda, 2012).

A amiloidose pode surgir como resultado de várias condições como o mieloma múltiplo, de certas doenças inflamatórias crónicas e de diversas condições hereditárias. Há a deposição de um complexo de proteínas insolúvel, chamado de amiloide. Apresenta uma forma fibrilar e pode depositar-se em vários órgãos, como as glândulas salivares conduzindo à sua destruição e consequente disfunção (Baharvand et al., 2014).

Outras condições sistémicas

A doença renal em fase terminal (ESRD) é uma condição em que há uma perda irreversível da função renal e o doente fica dependente de diálise ou de um transplante renal. Esta doença leva à acumulação de vários elementos tóxicos que afetam o normal funcionamento dos órgãos, conduzindo a doenças cardiovasculares, anemia, défice imunitário e disfunção renal. A xerostomia é uma manifestação comum em cerca de 28-59% dos casos de ESRD (Millsop et al., 2017).

A doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) é uma complicação comum após o transplante alogénico de medula óssea. Surgem em 40-70% dos casos de transplante e encontra-se associado a uma grande morbilidade e mortalidade (Baharvand et al., 2014).

Apresentam lesões dermatológicas, hepáticas e gastrointestinal. Podem classificar-se em aguda ou crónica, sendo que a aguda surge nos primeiros a 100 dias após o transplante e crónica quando surge, geralmente após esse mesmo período. As manifestações que se encontram associadas à forma crónica são a dermatose, a disfunção hepática, a fibrose pulmonar, alterações nas mucosas orais e gastrointestinais, alterações no fluxo lacrimal e salivar. As manifestações orais mais recorrentes são a mucosite, lesões liquenoides, ulcerações, xerostomia, disfagia, lesões semelhantes a pênfigo. A forma crónica de GVHD causa alterações quantitativas e qualitativas na produção, composição e fluxo da saliva (Treister, Duncan, Cutler, & Lehmann, 2012).

A displasia ectodérmica representa um grupo complexo de condições hereditárias em que há uma combinação de defeitos em dois ou mais tecidos derivados da ectoderme. Pode afetar o cabelo, glândulas exócrinas (glândulas salivares ou glândulas sebáceas), dentes e unhas. Existem vários sinais e sintomas como a pele seca e escamosa, a falta de cabelo, anodontia ou hipodontia, pirexia, unhas distróficas, xeroftalmia, dificuldades auditivas, xerostomia. A xerostomia resulta da aplasia ou hipoplasia das glândulas salivares (Regezi et al., 2017).

O envelhecimento é motivo de discussão na literatura sobre o potencial efeito na redução da função das glândulas salivares. Smith et al., demonstrou num estudo que envolveu 540 participantes, divididos em vários grupos consoante a respetiva faixa etária. Nesse estudo recolheu amostras de saliva estimulada numa compressa e posteriormente pesaram essas amostras. Dos dados que recolheu, concluiu que existiam diferenças significativas na produção de saliva entre os grupos mais jovens e o grupo mais idoso (Smith et al., 2013). Sugere-se que com a progressão da idade, possa haver uma perda progressiva de células acinares por substituição por tecido adiposo ou fibroso, contribuindo uma redução do fluxo salivar (Nanci, 2017).

Fatores locais

A xerostomia e a hipofunção das glândulas salivares são consequências comuns em indivíduos submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço. Os efeitos nocivos sobre as estruturas glandulares e a sua reversibilidade é dose dependente. Doses superiores a 60 Gray (Gy) geralmente induzem danos permanentes e, por isso, irreversíveis nas glândulas salivares. Doses entre os 30 e os 50 Gy causam danos que podem ser reversíveis.

Geralmente, a dose para a radioterapia do cancro oral ronda os 70 Gy. A radioterapia de intensidade modulada pode reduzir o impacto e a prevalência da disfunção glandular contribuindo para uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos. A disfunção glandular inicia-se logo na primeira semana e pode progredir até 3 meses após a radioterapia (Pedersen et al., 2018).

A quimioterapia é também uma modalidade terapêutica que pode levar à hipofunção das glândulas salivares e xerostomia. Geralmente, ocorre em 50% dos indivíduos sob esta terapia, no entanto, é reversível e recupera, em geral, 6 meses a 1 ano após o tratamento (Pedersen et al., 2018).

Hábitos deletérios como o tabagismo, o alcoolismo crónico, o consumo crónico de bebidas com cafeína, a respiração oral, a desidratação e a má-nutrição encontram-se associados a xerostomia (Tanasiewicz et al., 2016).

Existem condições psicológicas como o stress, a ansiedade e a depressão que se encontram associadas com a xerostomia (Villa et al., 2016).

Condições patológicas que causem a obstrução do sistema de ductos das glândulas, como sialadenite, sialolitíase ou outras infeções das glândulas salivares conduzem também a uma redução do fluxo salivar e, em consequente a xerostomia (Pedersen et al., 2018).

A causa mais comum de xerostomia e hipofunção glandular é o administração crónica de certos fármacos, sendo que pode ser denominada de disfunção das glândulas salivares induzidas por fármacos (Villa et al., 2016). A medicação e a polimedicação serão tópicos discutidos adiante.

8. Medicação e polimedicação

A disfunção das glândulas salivares induzida pela medicação é uma das principais causas de hipofunção das glândulas salivares e de xerostomia. Esta disfunção encontra-se associada a uma morbilidade aumentada e a uma redução da qualidade de vida dos indivíduos afetados (Villa et al., 2016).

8. 1. Epidemiologia

A polimedicação é um problema crescente na sociedade atual, sobretudo em faixas etárias mais avançadas. Atualmente, os números epidemiológicos de indivíduos polimedicados são avassaladores. Cerca de 40% dos indivíduos idosos que vivem de forma independente, ou seja, não vivem em nenhuma instituição nem comunidade idosa, tomam de forma crônica 5 ou mais medicamentos. Cerca de 75% dos idosos institucionalizados seguem o mesmo parâmetro anterior. Além disso, existem cerca de 10% de idosos que tomam 10 ou mais medicamentos, diariamente (Tan, Lexomboon, Sandborgh-Englund, Haasum, & Johnell, 2017).

No entanto, a associação direta entre a medicação e a xerostomia não afeta apenas pessoas idosas. Num estudo feito em indivíduos com 32 anos de idade, indivíduos que tomavam 2 ou mais medicamentos tinham maior prevalência de xerostomia (14,6%) comparativamente a indivíduos que tomavam apenas 1 medicamento (10,9%) e indivíduos que não tomavam nenhuma medicação (5%) (Villa et al., 2015).

As informações fornecidas pelo Centre for Disease Control (CDC), nos Estados Unidos da América, revelam que 76,2% das consultas médicas envolvem terapêutica medicamentosa e, que os fármacos mais prescritos são os analgésicos, os agentes antihiperlipidêmicos e os antidepressivos. O CDC publica também que entre 1988 e 1994 a prescrição de 5 ou mais fármacos para o mesmo indivíduo era de 4% e entre 2011 e 2014 esse valor aumentou para 10,9% (Center for Health Statistics, 2015).

De acordo com dados da Direção Geral de Saúde houve um aumento na prescrição de fármacos como ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, anti psicóticos e antidepressivos. Entre 2000 e 2009 verificou-se um aumento de 11% no consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, de 140% no consumo de anti psicóticos e de 177% no consumo de antidepressivos (Furtado, Ribeirinho, & Gaspar, 2010).

A xerostomia é um sintoma que se torna mais frequente com a progressão da idade o que não implica diretamente que o envelhecimento cause alterações funcionais e/ou estruturais no sistema de glândulas salivares, mas sim que a medicação em faixas etárias mais avançadas seja mais recorrente. Os fármacos identificados como sendo considerados xerostomizantes, dividem-se por 58 categorias de fármacos dispersos por sua vez em 71 subcategorias (Villa et al., 2015). Estima-se que existam mais de 400 medicamentos com associação a xerostomia (Millsop et al., 2017).

A diminuição dos fluxos salivares e as queixas de xerostomia aumentam proporcionalmente com o do número de fármacos ingeridos e com o do número de

doenças sistêmicas. Além dos efeitos adversos é também necessário existir precaução acerca de possíveis interações medicamentosas (Villa et al., 2016).

8. 2. Classificação farmacológica

A Organização Mundial de Saúde criou um sistema de classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Esta classificação permite dividir os fármacos em 5 grupos diferentes de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. O primeiro nível contém 14 grupos, anatómicos ou farmacológicos. O segundo nível representa o subgrupo terapêutico ou farmacológico, o terceiro e quarto níveis são os subgrupos farmacológicos e químicos, respetivamente.

Classificação Anatomical Therapeutic Chemical
A. Aparelho digestivo e metabolismo
B. Sangue e órgãos hematopoéticos
C. Aparelho cardiovascular
D. Dermatologia
G. Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais
H. Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormonas sexuais e insulina
J. Anti-infecciosos para uso sistémico
L. Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M. Sistema musculo-esquelético
N. Sistema Nervoso
P. Produtos antiparasitários, inseticida e repelentes
R. Aparelho respiratório
S. Órgãos sensoriais
V. Vários

Tabela 2 - Classificação ATC preconizada pela Organização Mundial de Saúde.

O quinto nível diz respeito à substância química em si (WHO, 2018). Dos 14 grupos anatómicos ou farmacológicos (Tabela 2), existem 9 grupos que incluem fármacos associados a disfunção das glândulas salivares, xerostomia ou sialorreia, com um nível de evidência forte a moderado. Esses grupos são: trato digestivo e metabolismo (Grupo A), sistema cardiovascular (Grupo C), sistema geniturinário e hormonas sexuais (Grupo

G), anti-infecciosos de uso sistêmico (Grupo J), agentes antineoplásicos e imunomoduladores (Grupo L), sistema músculo-esquelético (Grupo M), sistema nervoso (Grupo N), sistema respiratório (Grupo R) e órgãos sensoriais (Grupo S) (Wolff et al., 2017).

8. 2. 1. Grupos anatómicos ou farmacológicos e associação a xerostomia e hipofunção das glândulas salivares

Os mecanismos patofisiológicos pelos quais os fármacos afetam as glândulas salivares são complexos, pois existem fármacos que podem atuar sobre diferentes níveis no reflexo salivar, desde o sistema nervoso central até às células acinares. Além disso, existem outros fatores que podem influenciar o grau de disfunção como a dosagem diária, as taxas de absorção e excreção do fármaco, a formação de metabolitos biologicamente ativos, interações medicamentosas e a duração do tratamento (Almeida et al., 2008).

Grupo A – Aparelho digestivo e metabolismo

Os fármacos pertencentes ao grupo A, de acordo com a classificação ATC, que se encontram associados a alterações na produção de saliva são os fármacos para distúrbios funcionais do sistema gastrointestinal, os antieméticos e os agentes anti obesidade. Os fármacos mais usados para distúrbios do sistema gastrointestinal são a atropina e a diciclomina (Villa et al., 2016). O mecanismo de ação da atropina baseia-se no bloqueio dos recetores muscarínicos, ao nível da junção neuroglandular. Dos antieméticos, a escopolamina é um agente anticolinérgico, ou seja, inibe os efeitos da atividade do sistema nervoso parassimpático (Wolff et al., 2017). A prometazina é também um fármaco antiemético que tem efeitos anticolinérgicos, anti-histaminérgicos e anti-dopaminérgicos (Weerts, Pattyn, Van De Heyning, & Wuyts, 2013). A tabela 3, apresenta alguns fármacos e associação à xerostomia.

Alguns fármacos supressores de apetite como a sibutramina, a fenfluramina e a fentermina têm reproduzido sintomas de xerostomia. O omeprazol, inibidor da bomba de prótons, apresenta como possível efeito adverso a xerostomia. O mecanismo de ação pelo qual pode causar uma redução do fluxo salivar ainda não está totalmente esclarecido (Scully CBE, 2003).

<i>Grupo</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Xerostomia/Hipofunção</i>
<i>A</i>	Atropina	Bloqueio recetores muscarínicos	Xerostomia e hipofunção
<i>A</i>	Escopolamina	Anticolinérgico	Xerostomia e hipofunção
<i>A</i>	Prometazina	Anticolinérgico, antihistaminérgico, antidopaminérgico	Xerostomia e hipofunção

Tabela 3 - Fármacos do grupo A, mecanismo patofisiológico e xerostomia.

Grupo C – Aparelho cardiovascular

Os fármacos pertencentes ao grupo C, de acordo com a classificação ATC, que estão relacionados com efeitos xerostomizantes são: os anti hipertensores, os diuréticos, os agentes beta bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio. Os mecanismos de ação destes fármacos podem ser separados em inibidores dos recetores muscarínicos e dos recetores $\alpha 1$ e $\beta 1$ -adrenérgicos (Villa et al., 2016). A clonidina, a guanfacina e a metildopa pelo contrário, têm efeitos agonistas sobre os recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos e encontram-se associados a sintomas de xerostomia (Scully CBE, 2003).

Os beta-bloqueadores são inibidores dos recetores $\beta 1$ -adrenérgicos e desses podemos salientar o atenolol, bisoprolol, o metoprolol, o timolol que demonstram efeitos adversos xerostomizantes (Villa et al., 2016).

Alguns bloqueadores dos canais de cálcio, como a isradipina, o verapamil têm efeitos xerostomizantes reportados. Quanto aos fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) que têm também efeitos xerostomizantes, encontramos o enalapril e o lisinopril (Wolff et al., 2017).

Os diuréticos são também associados a sintomas de xerostomia. A furosemida encontra-se associada a xerostomia. No entanto, não existem diferenças nos valores de fluxo salivar, sugerindo que a xerostomia surge isolada sem hipossalialia. A bendroflumetiazida, da família das tiazidas, é um fármaco que apresenta um

comportamento semelhante à furosemida quanto aos seus efeitos xerostomizantes (Villa et al., 2016).

A Moxonidina é um fármaco derivado da imidazolina, que estimula os recetores medulares da imidazolina, inibindo uma resposta simpática e suprimindo os valores séricos de noradrenalina. É um fármaco mais eficaz na redução da pressão arterial que os iECA, que os beta-bloqueadores, que os bloqueadores dos canais de cálcio e do que os diuréticos. A Rilmenidina também um derivado da imidazolina, é um eficaz antihipertensor, atuando sobre os recetores de imidazolina no tronco encefálico e nos rins. Além disso, os indivíduos que seguem a terapêutica com estes fármacos têm menores queixas de xerostomia (Scully CBE, 2003).

Grupo G – Sistema geniturinário e hormonas sexuais

Uma bexiga reativa é um distúrbio que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Esse distúrbio é caracterizado por uma frequência elevada de episódios de micção, incontinência urinária e uma sensação de urgência para urinar. O tratamento desta condição geralmente passa por controlar a estimulação parassimpática do músculo liso que recobre a bexiga. A terapêutica de primeira linha são fármacos antagonistas dos recetores muscarínicos, sendo que os recetores que recobrem o músculo liso são os recetores M2 e M3 (Scully CBE, 2003). Os fármacos usados são a oxibutina, a tolterodina e a solifenacina sendo que todos estes fármacos se encontram associados a manifestações de xerostomia (Wolff et al., 2017). A fesoterodina é um fármaco mais eficaz que a tolterodina no tratamento da bexiga reativa, no entanto, também se encontra associada a manifestações clínicas de xerostomia. A darifenacina, a propiverina e a fesoterodina são fármacos que se encontram associados a queixas de xerostomia ainda que a severidade varie consoante o fármaco. Frequentemente, a xerostomia é uma razão para descontinuar essa medicação (Villa et al., 2016).

A tamsulosina e a terazosina são fármacos usados frequentemente para tratar a hiperplasia benigna da próstata, melhorando a sintomatologia de obstrução urinária. A tamsulosina produz menos efeitos adversos de xerostomia e tonturas comparativamente à terazosina, por ter maior selectividade para os recetores α_1 -adrenérgicos da próstata (Scully CBE, 2003).

Grupo J – Anti-infecciosos de uso sistêmico

A terapia antirretroviral para o tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem progredido muito nos anos recentes. Os agentes antirretrovirais podem ser divididos em 3 classes: inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, os inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa e os inibidores das proteases (Diz Dios & Scully, 2013). Na tabela 4 estão detalhados alguns fármacos utilizados na terapia para o HIV e os possíveis efeitos adversos na esfera oro facial.

Grupo L – Agentes neoplásicos e imunomoduladores

Outra das modalidades terapêuticas contra neoplasias é a quimioterapia. O 5-fluorouracil e o retinal são agentes citotóxicos que têm como efeito adverso a xerostomia (Scully CBE, 2003). Outro fármaco que pertence ao subgrupo de anticorpos monoclonais, é o bevacizumab. O bevacizumab apresenta além muitos outros efeitos adversos, xerostomia (Fang et al., 2012). A imunoterapia com certos agentes como o α 2-interferão e a interleucina-2 são imunomoduladores. O α 2-interferão é usado, por exemplo, no tratamento da hepatite C crônica. A interleucina-2 pode ser usada na imunoterapia pós transplante de medula óssea ou para controlar gerir certas neoplasias. Ambos os agentes encontram-se associados a reduções dos valores de sialometria e a queixas de xerostomia (Scully CBE, 2003).

Há também estudos que relacionam a quimioterapia para o cancro da mama e a xerostomia. Fármacos como o tamoxifeno, certos inibidores da aromatase (anastrozol, exemestano ou letrozol) e a terapia convencional (com taxanos como paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel e antraciclinas) para o cancro da mama encontram-se todos relacionados com efeitos adversos orais como a xerostomia ou mucosite (Taichman, Van Poznak & Inglehart, 2018). Na Tabela 5, podemos encontrar a quimioterapia utilizada para o tratamento de cancro da mama e os efeitos adversos orais mais reportados pelos participantes no estudo.

<i>Nome</i>	<i>Efeitos adversos orofaciais</i>	<i>Classe antirretroviral</i>
<i>Darunavir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Edema da face • Xerostomia 	Inibidores das proteases
<i>Didanosina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Xerostomia • Lipoatrofia facial 	Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
<i>Efavirenz</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Edema da face • Boca ardente • Fendas 	Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
<i>Emtricitabina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperpigmentação • Xerostomia 	Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
<i>Etravirine</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Edema da face • Xerostomia 	Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
<i>Indinavir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Queilite angular • Lipomatose da parótida • Xerostomia • Alterações do paladar 	Inibidores das proteases
<i>Lamivudina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Xerostomia 	Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
<i>Nelfinavir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lipomatose da parótida • Xerostomia 	Inibidores das proteases
<i>Nevirapina</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Edema da face • Úlceras orais • Alterações do paladar • Lesões liquenoides • Xerostomia • Boca ardente 	Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa
<i>Raltegravir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Edema da face • Xerostomia 	Novo agente antirretroviral
<i>Ritonavir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Parestesia perioral • Lipomatose da parótida • Xerostomia • Alterações do paladar • Edema da face 	Inibidores das proteases
<i>Saquinavir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme • Lipomatose da parótida • Alterações do paladar • Xerostomia 	Inibidores das proteases

Tabela 4 - Fármacos utilizados na terapia do HIV e respectivos efeitos adversos reportados na esfera oro facial. Adaptado de (Diz Dios & Scully, 2013)

<i>Nome</i>	<i>Objetivo terapêutico</i>	<i>Efeitos adversos orais mais reportados</i>	<i>Prevalência de xerostomia</i>
<i>Terapia Convencional</i>	Quimioterapia do cancro da mama	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosite • Disestesia oral • Xerostomia 	<ul style="list-style-type: none"> • 21% reportavam sentir menos saliva em boca
<i>Tamoxifeno</i>	Quimioterapia do cancro da mama	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosite • Disestesia oral • Xerostomia 	<ul style="list-style-type: none"> • 27% reportavam sentir menos saliva em boca
<i>Inibidores da aromatase</i>	Quimioterapia do cancro da mama	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosite • Disestesia oral • Xerostomia 	<ul style="list-style-type: none"> • 38% reportavam sentir menos saliva em boca

Tabela 5 - Quimioterapia do cancro da mama e os seus efeitos adversos orais reportados com maior frequência (Taichman et al., 2018).

Grupo M – Sistema músculo-esquelético

Existem vários relaxantes musculares que têm como efeito adverso recorrente a xerostomia. Os relaxantes musculares pertencem a um grupo de fármacos prescritos para tratar a espasticidade em síndromes do neurónio motor ou para tratar dores musculares ou espasmos. Na tabela 6 podemos encontrar alguns fármacos pertencentes a este grupo, o seu objetivo terapêutico, o mecanismo patofisiológico e com que prevalência a xerostomia surge como efeito adverso (Chou, Peterson, & Helfand, 2004).

O alendronato é um bifosfonato usado para tratar certas doenças ósseas, como a osteoporose. Há evidência de que o alendronato pode causar uma diminuição do fluxo salivar não estimulado, no entanto, não existem relatos de xerostomia (Villa et al., 2016).

Grupo N – Sistema Nervoso

Dentro deste grupo, podemos dividi-lo em vários subgrupos terapêuticos (nível dois da classificação ATC): analgésicos (N02), antiepiléticos (N03), agentes anti parkinsónicos (N04), psicodélicos (N05), psicoanalépticos (N06) e outros fármacos que são usados na toxicoddependência (N07) (Wolff et al., 2017).

<i>Nome</i>	<i>Objetivo terapêutico</i>	<i>Mecanismo patofisiológico</i>	<i>Prevalência de xerostomia</i>
<i>Baclofeno</i>	Tratamento de espasticidade	Bloqueia os recetores GABAB pré e pós sinápticos	<ul style="list-style-type: none"> • Dose dependente • Varia entre os 0%-27%
<i>Carisoprodol</i>	Tratamento de condições musculoesqueléticas	Pouco esclarecido, possivelmente devido a efeitos sedativos	<ul style="list-style-type: none"> • Entre 0 e os 12%
<i>Ciclobenzaprina</i>	Tratamento de condições musculoesqueléticas	Pouco esclarecido, possivelmente devido a efeitos sedativos	<ul style="list-style-type: none"> • Dose dependente • Varia entre 0%-84%
<i>Tizanidina</i>	Tratamento de espasticidade	Agonista central dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> • Dose dependente • Varia entre os 0-57%

Tabela 6 - Fármacos pertencentes ao grupo M com associação a sintomas de xerostomia.

Analgésicos (N02)

Num estudo transversal randomizado, a buprenorfina, na forma transdérmica, foi utilizada como analgésico para tratar dor lombar crónica. Dos 65 doentes que estavam sobre a prescrição de buprenorfina, 13 apresentaram queixas de xerostomia (Gordon et al., 2010).

Num ensaio clínico randomizado foi utilizado o tramadol para induzir secura oral e foi observada uma diminuição de 64% dos valores de fluxo salivar. Ainda assim, este estudo não avaliou a perceção subjetiva de xerostomia, mas ficam os indicadores da disfunção das glândulas salivares induzida pelo tramadol (Looström, Åkerman, Ericson, Tobin, & Götrick, 2011).

Noutro ensaio clínico randomizado, compararam o butorfanol com a morfina no controlo da dor em indivíduos que foram submetidas a histerectomia abdominal e os registaram os efeitos adversos. Os resultados obtidos demonstraram que 51% dos doentes que estavam sob a prescrição de butorfanol reportaram xerostomia como um dos efeitos adversos enquanto que 42% dos que estavam sob a prescrição de morfina reportaram o mesmo efeito adverso (Wang, Shen, Liu, Xu, & Guo, 2009).

Num estudo observacional, a oxicodona foi utilizada para gerir a dor em indivíduos com cancro como alternativa à morfina. No início do tratamento os doentes

reportavam xerostomia, com uma prevalência de 20,3% e, após 8 semanas, essa percentagem reduziu para 14,1% (Baek et al., 2013).

Num estudo cruzado e randomizado, os efeitos adversos da administração controlada de dihidrocodeína, em doses terapêuticas, foram observados. Os resultados obtidos demonstraram que 80% dos indivíduos reportaram xerostomia (Freye, Baranowski, & Latasch, 2011).

Num estudo observacional, que procurou testar a eficácia do tapentadol no tratamento de dor crónica severa da região lombar, registou-se de entre os vários efeitos adversos que a xerostomia foi registada em 15,3% dos casos (Steigerwald et al., 2012).

Antiepiléticos (N03)

Num ensaio clínico, em indivíduos diabéticos com dor neuropática, foi avaliado o tratamento com gabapentina num grupo, com nortriptilina noutro grupo e a combinação de gabapentina e nortriptilina no último grupo. Dos indivíduos que pertenciam ao grupo da gabapentina, 17% reportaram xerostomia como um efeito adverso. Dos que pertenciam ao grupo da nortriptilina, 56% reportaram xerostomia e os que pertenciam ao grupo combinado, 60% reportaram xerostomia como um efeito adverso (Gilron et al., 2009).

Anti parkinsónicos (N04)

Num ensaio clínico randomizado, a utilização de Rotigotina que é um agonista dopaminérgico, foi utilizado para tratar o síndrome das pernas inquietas. Dos efeitos adversos reportados a xerostomia foi um deles, no entanto, a sua prevalência variou consoante a dosagem, entre os 2% (0,5mg/24hr) e os 7,5% (3mg/24hr) (Hening et al., 2010).

Num ensaio clínico randomizado, a xerostomia foi reportada em 17,5% dos indivíduos que pertenciam ao grupo medicado com amantadina para o tratamento da Doença de Parkinson (Oertel et al., 2017).

Psicolépticos (N05)

Este subgrupo inclui fármacos que são utilizados para tratar várias condições como autismo, esquizofrenia, doença bipolar, formas de depressão, distúrbios de ansiedade, entre outros. Estes fármacos poderão ser associados a outros, como os antidepressivos, potenciando o seu efeito terapêutico, mas também os possíveis efeitos adversos. Este subgrupo farmacológico é dos mais associados a relatos de xerostomia.

No entanto, as alterações farmacológicas nos indivíduos sob estas terapêuticas devem ser cuidadosamente planejadas (Wolff et al., 2017). Na tabela 7, podemos encontrar os fármacos que apresentam maior evidência científica, quando relacionados com queixas de xerostomia

Psicoanalépticos (N06)

A este grupo pertencem os antidepressivos, os psicostimulantes e os fármacos para a demência (WHO,2018). Os antidepressivos são frequentemente associados aos seus efeitos adversos, em particular ao seu efeito xerostomizante. Os antidepressivos tricíclicos foram os primeiros fármacos a serem desenvolvidos juntamente com os inibidores da monoamina oxidase. Os antidepressivos tricíclicos têm mecanismos serotoninérgicos e noradrenérgicos, no entanto, têm também efeitos inibitórios sobre os recetores histamínicos, muscarínicos e α 1-adrenérgicos. Como tal, encontram-se frequentemente associados a efeitos adversos como a xerostomia, o aumento de peso, a obstipação, sonolência e tonturas (Scully CBE, 2003). A amitriptilina, a imipramina, a nortriptilina, a clomipramina, a nortriptilina e a desipramina são antidepressivos tricíclicos que são frequentemente associados a efeitos adversos, nomeadamente a xerostomia (Scully CBE, 2003; Villa et al., 2016; Wolff, et al., 2017).

O desenvolvimento da psicofarmacologia encontra-se em constante e rápido desenvolvimento. Os novos antidepressivos são mais específicos e com maior seletividade para a serotonina e para a noradrenalina, destes podemos encontrar os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, os inibidores da recaptação da noradrenalina e da serotonina e os antidepressivos atípicos (Goodman, Gilman, Brunton, Chabner & Knollmann, 2011). Destes novos fármacos, ainda que a frequência e a prevalência da xerostomia seja menor, ainda persiste. A fluoxetina, o citalopram, a paroxetina, a setralina, o escitalopram, o bupropion, a venlafaxina, a reboxetina, a duloxetina e a vortioxetina são antidepressivos que apresentam a xerostomia como um potencial efeito adverso (Wolff al., 2017).

<i>Nome</i>	<i>Mecanismo de ação</i>	<i>Efeito adverso (xerostomia ou sialorreia)</i>	<i>Referência bibliográfica</i>
Alprazolam	Agonista do recetor GABAA, potenciando o efeito inibitório do GABA	<ul style="list-style-type: none"> A xerostomia apresenta-se como um efeito adverso que ocorreu em 9% dos casos. 	(Bruno et al., 2015)
Aripiprazol	Agonista dos recetores D2 de dopamina (parcial) e 5HT1A Antagonista dos recetores 5HT2A	<ul style="list-style-type: none"> Efeito imediato –24,4% dos participantes reportaram xerostomia Efeito gradual – 20% dos participantes reportaram xerostomia 	(Weiden et al., 2014)
Clonazepam	Agonista do recetor GABAA, potenciando o efeito inibitório do GABA	<ul style="list-style-type: none"> Em combinação com antidepressivos, há aumento dos relatos de xerostomia. 	(Almeida et al., 2008)
Clorpromazina	Antagonista dos recetores de dopamina, serotonina (5-HT), de histamina, muscarínicos, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ -adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> 6,76% dos participantes reportaram xerostomia 	(Adams et al., 2005)
Clozapina	Antagonista dos recetores de 5HT (parcial), dopamina, M3 e $\alpha 1$ -adrenérgicos e agonista parcial dos recetores M1	<ul style="list-style-type: none"> Estudos em animais demonstram um aumento do fluxo salivar 	(Ekström, Godoy, Loy, & Riva, 2013)
Lítio	Inibe a libertação de dopamina e noradrenalina; inibe a mobilização intracelular de Ca^{2+}	<ul style="list-style-type: none"> 7,3% dos participantes reportaram xerostomia 	(Tohen et al., 2002)
Lorazepam	Agonista do recetor GABAA, potenciando o efeito inibitório do GABA	<ul style="list-style-type: none"> Em combinação com antidepressivos, há aumento dos relatos de xerostomia. 	(Almeida et al., 2008)
Olanzapina	Antagonista dos recetores de dopamina, 5HT, histamina, muscarínicos e $\alpha 1$ -adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> 4% dos participantes reportaram xerostomia¹ 11% dos participantes reportaram xerostomia² 24,1% reportaram xerostomia³ 	(Tollefson, Birkett, Kiesler, & Wood, 2001) ¹ (McIntyre et al., 2009) ² (Weiden et al., 2014) ³
Paliperidona	Antagonista dos recetores de dopamina, 5HT, histamina e $\alpha 1$ e $\alpha 2$ -adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> Fase aguda: 5% dos participantes reportaram xerostomia Fase de manutenção os mesmos 5% foram reportados 	(Vieta et al., 2010)
Perfenazina	Antagonista dos recetores de dopamina, 5HT, de histamina (H1), muscarínicos e $\alpha 1$ -adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> 22% dos participantes reportaram xerostomia 	(Lieberman et al., 2005)

Quetiapina	Antagonista dos recetores de dopamina, 5HT, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ -adrenérgicos e H1	Dose dependente: <ul style="list-style-type: none"> • 150mg por dia –35,1% reportaram xerostomia • 300mg por dia –44,3% reportaram xerostomia¹ • Fase aguda – 15% reportaram xerostomia, sendo que na fase de manutenção passou para 17%² 	(El-Khalili et al., 2010) ¹ (Vieta et al., 2010) ²
Risperidona	Antagonista dos recetores de dopamina, 5HT, H1, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ -adrenérgicos	Efeito imediato e gradual: <ul style="list-style-type: none"> • Imediato – 19,1% reportaram xerostomia • Gradual – 9,9% reportaram xerostomia 	(Weiden et al., 2014)
Ziprasidona	Antagonista dos recetores de dopamina, 5HT e α -adrenérgicos	<ul style="list-style-type: none"> • 0-5% de prevalência 	(Harrington & English, 2011)

Tabela 7 - Fármacos do subgrupo N05 e a sua relação com a xerostomia ou sialorreia.

Outro subgrupo pertencente aos psicoanalépticos são os fármacos psicostimulantes que são usados sobretudo no tratamento da perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA). Esta perturbação é caracterizada por falta de atenção, hiperatividade e impulsividade em crianças. Num ensaio clínico randomizado realizado em 20 crianças, foi avaliada a eficácia e os potenciais efeitos adversos do metilfenidato, sendo que 3 crianças reportaram xerostomia (Mohammadi M.R., Hafezi P., Galeiha A., Hajiaghaee R., 2012). Num outro ensaio clínico, o fármaco lisdexanfetamina foi avaliado no tratamento de PHDA e foram também registadas as ocorrências de efeitos adversos. A xerostomia foi um dos efeitos adversos mais reportados, afetando 30,3% dos participantes (Wigal, Brams, Gasior, Gao, & Giblin, 2011).

Grupo R – Aparelho respiratório

Neste grupo podemos encontrar os anti-histamínicos, que apresentam sonolência e xerostomia como os principais efeitos adversos, sobretudo devido a efeitos anticolinérgicos. A doxilamina é um anti-histamínico cujo a evidência sobre a xerostomia como efeito adverso está documentada (Wolff et al., 2017). A clemastina foi também associada como potencialmente xerostomizante (Scully CBE, 2003).

Existem já anti-histamínicos de segunda geração que apresentam menos efeitos adversos anticolinérgicos, como a cetirizina, a fexofenadina, a loratadina, a azelastina, a

ebastina e a desloratadina (Villa et al., 2016). A combinação de cetirizina e pseudoefedrina é muito útil no descongestionamento nasal, no entanto, um dos efeitos adversos mais comuns é a xerostomia. A combinação de pseudoefedrina e de loratadina é também muito eficiente no descongestionamento nasal, no entanto, a xerostomia é um efeito adverso reportado com muita frequência (Scully CBE, 2003).

O tiotropium é usado para tratar a asma, no entanto, a sua utilização pode ter como efeito adverso a xerostomia (Wolff et al., 2017).

Grupo S – Órgãos sensoriais

Certos fármacos oftalmológicos encontram-se associados a xerostomia, como efeito adverso. A brimonidina é um fármaco utilizado na terapia para o glaucoma de uso tópico, no entanto, há evidência de efeitos extraoculares sendo que a xerostomia é o principal (Villa et al., 2016). A atropina pode também ser usada de forma tópica com o objetivo de dilatar a pupila e o seu uso de forma crônica pode conduzir a efeitos adversos extraoculares, como a xerostomia (Wolff et al., 2017).

9. Diagnóstico da xerostomia

O diagnóstico da xerostomia deve seguir uma anamnese clínica acompanhada de uma observação intra e extra-oral, de modo a poder efetuar o diagnóstico diferencial da etiologia da xerostomia (Millsop et al., 2017).

Primeiro, deve avaliar-se as queixas ou sintomas que o doente reporta: a secura oral, a dificuldade em mastigar, a dificuldade em engolir, problemas na fala, alterações no paladar, dificuldade em comer certos alimentos e caso seja portador de próteses, avaliar a dificuldade em as utilizar ou em retê-las devidamente (Villa et al., 2015).

De seguida, deve ser feita uma anamnese recolhendo todas as informações clínicas relevantes do doente, incluindo todos os fármacos que possa estar a tomar, doenças que possa ter, caso tenha sido submetido a radioterapia da cabeça e pescoço, hábitos deletérios como o tabagismo ou alcoolismo, o consumo de cafeína, a ingestão diária de água/líquidos, se apresenta uma respiração oral ou nasal, se apresenta roncopia, se tem problemas orais como infeções fúngicas recorrentes, se apresenta queixas de halitose.

Todos estes dados devem ser recolhidos e avaliados, de modo a poder estabelecer um diagnóstico diferencial (Millsop et al., 2017).

Posteriormente, deve ser avaliada a perceção de xerostomia e a respetiva severidade. Existem vários questionários desenhados para medir a perceção da xerostomia e o seu impacto na qualidade de vida. O Inventário de Xerostomia (*Xerostomia Inventory*) é um questionário fiável e é composto por 11 afirmações com 5 respostas para cada afirmação, correspondente à frequência com que essas situações ocorrem, sendo que cada resposta tem uma pontuação. Após as respostas a essas 11 afirmações, é feita a soma da pontuação obtendo uma pontuação final que categoriza a severidade da xerostomia (Villa et al., 2014).

A tabela 8 apresenta as afirmações e possíveis respostas às mesmas. Do questionário do Inventário de Xerostomia, elaborou-se um questionário mais resumido, o *Summated Xerostomia Inventory* (SXI) cujo enfoque foi em afirmações específicas para sintomas orais. O questionário apresenta 5 afirmações e 3 respostas possíveis, sendo que no final se obtém uma pontuação final através da soma dos 5 parâmetros. A versão portuguesa foi traduzida, validada, comprovada a sua fiabilidade (Amaral, Marques, Thomson, Vinagre, & da Mata, 2017). Assim, se as queixas do doente forem apenas orais, esta versão poderá ser aplicada ao invés da versão completa. A tabela 8 apresenta as afirmações, traduzidas para português e possíveis respostas.

Questionário XI	1) Sinto a boca seca
	2) Tenho dificuldades em comer alimentos secos
	3) Levanto-me de noite para beber
	4) Sinto a boca seca durante as refeições
	5) Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos
	6) Chupo rebuçados para a tosse para aliviar a secura da boca
	7) Tenho dificuldade em engolir certos alimentos
	8) Sinto a pele da cara seca
	9) Sinto os olhos secos
	10) Sinto os lábios secos
	11) Sinto o interior do nariz seco
A cada resposta deverá ser atribuída uma pontuação correspondente à frequência:	
Pontuação 1 – Nunca	
Pontuação 2 – Quase nunca	
Pontuação 3 – Ocasionalmente	
Pontuação 4 – Com relativa frequência	
Pontuação 5 – Com frequência	

Questionário SXI-PL	1) Sinto a boca seca durante as refeições
	2) Sinto a boca seca
	3) Tenho dificuldades em comer alimentos secos
	4) Tenho dificuldade em engolir certos alimentos
	5) Sinto os lábios secos
A cada resposta deverá ser atribuída uma pontuação correspondente à frequência:	
Pontuação 1 – Nunca	
Pontuação 2 – Ocasionalmente	
Pontuação 3 – Com frequência	

Tabela 8- Questionário XI (Xerostomia Inventory) e questionário SXI (Summated Xerostomia Inventory).

Após a avaliação da severidade da xerostomia, deverá proceder-se à examinação oral e extra-oral do doente. Osailan et al. propôs uma avaliação sistemática para avaliar a secura oral denominada de *Clinical Oral Dryness Score (CODS)*:

- 1) Avaliar se o espelho adere à mucosa bucal
- 2) Avaliar se o espelho adere à língua
- 3) Avaliar a espuma da saliva
- 4) Avaliar se há acumulação de saliva no pavimento da boca
- 5) Avaliar se há perda de papilas na língua
- 6) Avaliar a arquitetura gengival
- 7) Avaliar a aparência vítrea da mucosa do palato
- 8) Avaliar se a língua se encontra fissurada ou lobulada
- 9) Avaliar a presença de cáries cervicais (em mais de dois dentes)
- 10) Avaliar a presença de restos celulares ou alimentares sobre o palato

O CODS consiste numa escala de 10 pontos em que é atribuído um ponto a cada uma das características, descritas em cima, que são avaliadas durante a examinação clínica. A pontuação é, posteriormente interpretada e somada, sendo que se a pontuação total for 1-3 a secura é considerada como leve, se for 4-6 é considerada moderada e se for 7-10 é considerada severa (Osailan, Pramanik, Shirlaw, Proctor, & Challacombe, 2012). Consoante a pontuação, a gestão e o tratamento do doente pode variar (Das & Challacombe, 2016). Assim, a xerostomia poderá manifestar-se por vários sinais, facilmente identificáveis identificados na tabela 9 (Plemons et al., 2014).

Outro meio complementar de diagnóstico útil, objetivo, eficaz e fiável é a sialometria. A sialometria permite quantificar o fluxo salivar (estimulada e não

estimulada), bem a secreção seletiva das glândulas, se desejado. Existem vários métodos para a colheita de saliva (não estimulada e estimulada), que dependem da cooperação do doente sendo, no entanto, indolores e rápidos. Os testes podem ocorrer após o jejum noturno ou duas horas depois de uma refeição, sendo ideal recolher nas horas matinais. O tempo de recolha não deve ser demasiado longo nem demasiado curto de modo a garantir a maior fiabilidade possível deste meio complementar. Para a recolha de saliva não estimulada, existem vários métodos como o método de deixar a saliva fluir para um recipiente, o método de expelir ativamente para um recipiente, o método de absorver numa compressa e o método de sucção. O método de deixar a saliva fluir é mais fácil e mais prático de efetuar. Assim, antes de iniciar o teste o doente deve engolir toda a saliva que tem em boca e só depois iniciar. Deve manter a cabeça inclinada para a frente e deixar a saliva fluir pelo lábio inferior em direção a um recipiente, após 5 minutos é medido o volume total (Millsop et al., 2017).

Para a recolha de saliva estimulada, o método de recolha deverá ser semelhante ao da saliva não estimulada, com a simples diferença de que o doente deverá mastigar uma pastilha de parafina durante os mesmos 5 minutos (Villa et al., 2015). Os valores normais deverão ser 0,3-04 ml/min para a saliva não estimulada e 1,5-2,0mL/min para a saliva estimulada. No entanto, apenas deverá ser considerada hiposialia quando os valores de saliva não estimulada são inferiores a 0,1 ml/min e os valores de saliva estimulada inferiores a 0,5-0,7 ml/min. Geralmente, na hiposialia induzida por medicação, os valores de saliva não estimulada estão reduzidos, mas os de saliva estimulada estão mantidos. No entanto, em casos de toma prolongada de medicação anticolinérgica pode haver uma diminuição de ambos os valores (Pedersen et al., 2018)

Sinais clínicos de xerostomia e hiposialia

<i>Dentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cáries cervicais e incisais • Erosão e atrição do esmalte • Acumulação de placa
<i>Mucosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosite • Descamação da mucosa • Mucosa atrófica • Lesões liquenoides • Candidíase oral frequente • Intolerância em ingerir certos alimentos • Eritema oral • Gengivite e/ou periodontite

<i>Lábios</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lábios secos • Lábios fissurados • Lábios com descamação • Queilite angular
<i>Glândulas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição do fluxo salivar • Pouca ou nenhuma acumulação de saliva no pavimento da boca • Aumento de volume das glândulas salivares maiores • Sialadenites frequentes
<i>Cavidade Oral</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldades na fala • Dificuldades em mastigar • Dificuldades em deglutir • Dificuldade em utilizar próteses removíveis • Acumulação de restos alimentares e celulares • Alteração do paladar
<i>Língua</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Língua seca, fissurada • Atrofia das papilas gustativas • Eritema • Perda de papilas gustativas • Bordos da língua fissurados
<i>Outros</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Má-nutrição como resultado de alterações dietéticas • Olhos secos

Tabela 9 - Sinais clínicos de xerostomia e hipossalialia

A colheita seletiva de saliva para cada glândula é um método que envolve materiais específicos e ainda não se encontra estudada a sua fiabilidade (Millsop et al., 2017).

Além da sialometria, podem ser utilizados outros meios complementares de diagnóstico diferencial de disfunção glandular bem como da sua etiologia (Villa et al., 2015).

Para tal, pode recorrer-se a sialografia, cintigrafia, ecografia das glândulas salivares, tomografia computadorizada em feixe cônico (CBCT), ressonância magnética e endoscopia das glândulas salivares. Ainda que em desenvolvimento, a análise proteómica da saliva pode fornecer informações valiosas para o diagnóstico de várias doenças, bem como para a monitorização das mesmas, podendo ser utilizada no diagnóstico de disfunção glandular (Pedersen et al., 2018). As análises laboratoriais ao sangue podem fornecer dados úteis no diagnóstico de certas doenças, como o síndrome de *Sjögren* ao pesquisar os anticorpos SS-A/Ro e a SS-B/La (Fox, 2007).

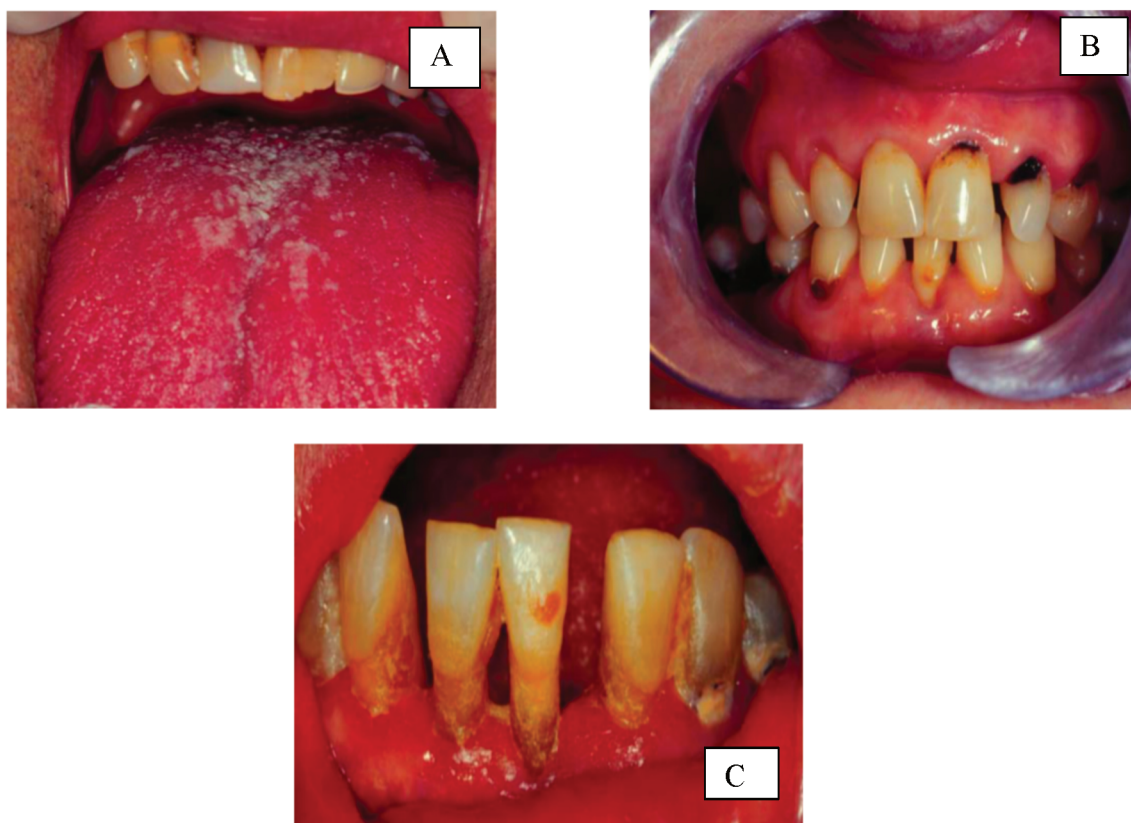


Figura 8- Sinais clínicos de xerostomia e hipofunção glandular. A. Podemos observar placas de candidíase pseudomembranosa sobre a língua. B. Podemos observar várias lesões de cárie sobre as superfícies cervicais dos dentes. C. Podemos observar a acumulação de placa e as mucosas com eritema. Imagens de (Turner & Ship, 2007).

Outro meio complementar de diagnóstico, ainda que mais invasivo, é a biópsia das glândulas salivares menores. A biópsia é feita no lábio inferior e poderá ser utilizada no diagnóstico do síndrome de *Sjögren*, onde os achados histopatológicos demonstram que existe pelo menos uma área com uma infiltração linfocitária de pelo menos 50 linfócitos por 4mm^2 (Millsop et al., 2017).

Assim para o diagnóstico de xerostomia em indivíduos polimedicados, é fundamental a recolha adequada das suas sinais e sintomas do doente, a anamnese detalhada e minuciosa bem como o registo de todos os fármacos que consome. A aplicação do questionário permite obter informação acerca da perceção do indivíduo em relação ao impacto da xerostomia na qualidade de vida e poderá auxiliar na decisão do tratamento. A sialometria permite associar ou não a xerostomia à hiposialia o que também será útil na decisão do tratamento. Os restantes exames complementares de diagnóstico poderão ser úteis caso existam suspeitas de outras condições subjacentes (Villa et al., 2015).

10. Tratamento

Para a melhor gestão possível do doente, o tratamento deverá respeitar os dados obtidos durante o diagnóstico. Para tal, deverá identificar-se se a xerostomia se encontra associada a hiposialia, ou não bem como se a disfunção das glândulas salivares é derivado a fatores extrínsecos ou intrínsecos. Em doentes polimedicados, a utilização de fármacos sistémicos deverá ser feita de forma controlada e cuidadosa, para evitar possíveis interações medicamentosas sendo que, certos agentes tópicos poderão ser mais valias neste tipo de doentes bem como outras medidas terapêuticas que não envolvam a incorporação sistémica de fármacos (Das & Challacombe, 2016).

Alterações dietéticas e a correção de certos hábitos prejudiciais, como o tabagismo e o alcoolismo crónico, poderão também contribuir para uma melhoria dos sintomas de xerostomia em indivíduos polimedicados (Villa et al., 2015). Um programa preventivo que incentive e melhore os hábitos de higiene oral e visitas regulares ao médico dentista serão fundamentais para conter e minimizar os efeitos da xerostomia (Hopcraft & Tan, 2010).

10. 1. Alterações dietéticas e outros hábitos

Certos hábitos podem contribuir para a exacerbação da xerostomia, pelo que a sua correção e adoção de novos hábitos deverá ser sempre recomendada como uma primeira etapa no tratamento de doentes com xerostomia (Hopcraft & Tan, 2010). Hábitos deletérios como o tabagismo, o alcoolismo crónico, má dieta e a respiração oral deverão ser corrigidos pelos doentes, com o conselho e auxílio dos respetivos profissionais de saúde (Millsop et al., 2017). A motivação e instrução para a higiene oral, com a correta aplicação de produtos fluoretados é também fundamental. O seguimento adequado e regular por um médico dentista é importante para seguir o progressos do seu tratamento (Plemons et al., 2014). Uma dieta nutricionalmente mais rica será também benéfico para o doente, evitando uma dieta excessivamente líquida, que pode contribuir para uma diminuição dos estímulos para o fluxo salivar (Pedersen et al., 2018).

10. 2. Alterações nas medicações existentes

Em indivíduos polimedicados, a cooperação com o médico assistente responsável é vital para entender se há algum benefício na alteração da medicação seja na posologia, seja nos fármacos prescritos ou no número de fármacos prescritos. A xerostomia agrava com o aumento da dose de certos fármacos e com o aumento do número de fármacos

xerostomizantes utilizados concomitantemente. Por vezes, a xerostomia pode ser um fator que leva à descontinuação da toma de certos fármacos ou à falta de aderência à terapêutica por parte dos doentes. Assim, é fundamental a correta adaptação por parte do médico assistente responsável da medicação que os doentes tomam, procurando reduzir os efeitos adversos. No entanto, existem poucos estudos disponíveis que fundamentem que a alteração da medicação com o intuito de reduzir os efeitos xerostomizantes, seja benéfica (Villa et al., 2015).

10. 3. Sialogogos sistémicos

Os sialogogos sistémicos mais utilizados e estudados são a pilocarpina e a cevimelina.

Pilocarpina

A pilocarpina é um fármaco agonista parassimpático que possui propriedades estimuladoras muscarínicas e colinérgicas. Estimula a produção de suor bem como o aumento do fluxo lacrimal e salivar (Looström et al., 2010). A pilocarpina poderá ser administrada sob várias formas terapêuticas: comprimidos, pastilhas e colírio.

A sua utilização dos comprimidos (Salagen®) é muito frequente no tratamento da xerostomia em indivíduos com síndrome de *Sjögren* e indivíduos que foram tratados com radioterapia da cabeça e pescoço (Plemons et al., 2014). Mais recentemente, passou a ser utilizado no tratamento da xerostomia induzida por medicação (Looström et al., 2010).

A dose diária recomenda são comprimidos de 5mg, 3 a 4 vezes por dia, durante 3 meses. A dose diária não deverá exceder os 30mg. O seu efeito terapêutico surge nos primeiros 30 minutos após a ingestão e pode durar até 5 horas (Goodman et al., 2011).

Em indivíduos que foram submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço, a pilocarpina é considerada como a terapêutica de eleição, apresentando os melhores resultados na resolução da xerostomia. No entanto, a prescrição de pilocarpina apenas deverá ser considerada em doentes onde os danos do tecido glandular salivar não sejam significativos (Gil-Montoya, Silvestre, Barrios, & Silvestre-Rangil, 2016).

A literatura disponível em relação ao seu uso em casos de xerostomia induzida por fármacos é limitada. No entanto, Looström et al, demonstrou num estudo em que a xerostomia induzida pelo tramadol foi tratada com sucesso com a aplicação de pilocarpina (Looström et al., 2010).

A pilocarpina pode ser prescrita na forma de pastilhas, que devem ser mantidas em boca durante o máximo de tempo possível e posteriormente devem ser deglutidas. Desta forma, a pastilha pode servir em simultâneo como um estímulo mecânico, contribuindo potenciando o efeito terapêutico. No entanto, a sua ingestão implica que a pilocarpina possa ter efeitos sistêmicos e, consequentemente manifestar também os seus efeitos adversos (Furness, Worthington, Bryan, Birchenough & McMillan, 2011).

É um fármaco bem tolerado, no entanto, existem contraindicações, precauções e efeitos adversos que devem ser considerados no momento da prescrição. A pilocarpina está totalmente contraindicada em doentes com asma descontrolada, com irite aguda, glaucoma de ângulo fechado ou que tenham hipersensibilidade à mesma. Não se aconselha a sua utilização em doentes com problemas cardiovasculares e/ou pulmonares, doentes medicados com β -bloqueadores ou anticolinérgicos (a amitriptilina, o bupropion, a clomipramina, a doxepina, a clozapina e a ciclobenzaprina) por antagonizar os seus efeitos. Os seus efeitos adversos são: alterações na visão, bradicardia, hipotensão, bronco constrição, náuseas, vômitos, diarreia, hiperhidrose e um aumento da frequência urinária (Millsop et al., 2017).

Cevimelina (Evoxac®)

A cevimelina é um agonista muscarínico que possui uma grande afinidade para os recetores muscarínicos M1 e M3, demonstrando maior seletividade para os recetores muscarínicos comparativamente à pilocarpina. De acordo com a FDA (*Food and Drug Administration*), a cevimelina está indicada no tratamento da xerostomia em indivíduos com síndrome de Sjögren (Millsop et al., 2017).

A sua posologia inclui a administração de comprimidos de 30mg, 3 vezes por dia, durante 3 meses (Villa et al., 2014).

Devido à sua seletividade é considerado um fármaco com melhor tolerância comparativamente à pilocarpina. Ainda assim, impõem-se as contraindicações e precauções descritas na prescrição da pilocarpina. Os efeitos adversos mais comuns da cevimelina são: dispepsia (mais frequente), hiper-hidrose, náuseas, rinite, diarreia, sialorreia, astenia, poliúria (Villa et al., 2015).

Além da pilocarpina e da cevimelina existem outros sialogogos sistêmicos como: o betanecol, o anetol tritona e o ioimbina, contudo não existem ensaios clínicos suficientes que confirmem a sua eficácia (Millsop et al., 2017).

10. 4. Estimulantes salivares tópicos

Os estimulantes salivares tópicos deverão ser considerados quando:

- Aplicação sistêmica de sialogogos está contraindicada;
- O doente não pretende aderir a uma terapêutica sistêmica;
- Em casos em que não se justifique a prescrição de sialogogos sistêmicos;
- Por opção do médico assistente, caso não pretenda suspender ou alterar a medicação

Um dos estimuladores salivares tópicos descritos na literatura é o ácido málico a 1%, apresentado na forma de spray, que tem demonstrado a sua eficácia no tratamento da xerostomia. A apresentação comercial Xeros Dentaïd Spray® (Dentaïd, Barcelona, Espanha) é composta por ácido málico a 1%, xilitol a 10% e fluoreto de sódio a 0,5%. A incorporação do fluoreto sódio na sua composição tem como objetivo reduzir o potencial erosivo do ácido málico. A duração do seu efeito é de cerca de 20 minutos, no entanto, os indivíduos apenas sentem a necessidade de o utilizar de novo após 6 horas. Deve ser utilizado consoante a necessidade ou antes das refeições, não excedendo as 8 pulverizações diárias. Esta modalidade terapêutica poderá ser benéfica em indivíduos polimedicados, pois não está sujeita a interações medicamentosas nem à alteração da medicação atual (Gomez-Moreno et al., 2013).

Poderá também ser recomendado mastigar pastilhas com xilitol, visto a estimulação mecânica ser dos melhores estímulos para a secreção salivar, no entanto, a duração de mastigação deverá ser limitada (Villa et al., 2014).

10. 5. Substitutos salivares

Os substitutos salivares auxiliam na lubrificação e na hidratação da cavidade oral, replicando a ação da saliva natural. A sua composição pode conter hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose ou mucinas, que são agentes que aumentam a viscosidade, minerais, conservantes (metilparabeno ou o propilparabeno) e aromatizantes (Villa et al., 2015).

Existem diversos substitutos salivares e formas de apresentação.

O spray de mucinas demonstrou benefícios no tratamento da xerostomia quando, no entanto, a sua evidência é limitada (Furness et al., 2011).

Os discos mucoadesivos compostos por agentes lubrificantes (triglicéridos e o homopolímero de carbomero), aromatizantes e agentes antimicrobianos (lisozima,

lactoferrina) demonstraram melhorias alívio da xerostomia, sem alteração dos valores do fluxo salivar (Gil-Montoya et al., 2016).

O spray à base de triéster do glicerol oxigenado mostrou uma eficácia relativa quando comparado a outro substituto salivar (Furness et al., 2011).

Existem outros produtos que contêm óleos essenciais, betaína e xilitol demonstraram uma eficácia relativa, no entanto, há pouca evidência que os suporte (Villa et al., 2015).

Num estudo comparativo, entre um produto à base de betaína e outro à base de água termal no tratamento da hipossalialia, recorrendo a um questionário OHIP (Oral Health Impact Profile) e a uma escala analógica que classificaria a percepção de xerostomia, permitiu concluir que ambos os produtos tinham um impacto positivo (Skrinjar et al., 2015).

10. 6. Terapêuticas não farmacológicas

Atualmente, existem outras intervenções no tratamento da xerostomia como: a electroestimulação das glândulas salivares, a acupuntura ou aplicação de laser de baixa intensidade. Estas estratégias terapêuticas têm indicação em casos em que a terapêutica farmacológica está contraindicada e a função glandular não está comprometida (Furness, Bryan, Mcmillan, & Worthington, 2013).

A acupuntura poderá ser feita com associação a elétrodos para fornecer estimulação elétrica ou poderá ser independente. A evidência terapêutica ainda é limitada, no entanto, os sintomas de xerostomia parecem ser atenuados com sessões de acupuntura, no entanto, sem alteração do fluxo salivar (Simcock et al., 2012). A sua aplicação em doentes polimedicados não está documentada na literatura.

A intervenção com electroestimulação está pouco estudada e os estudos existentes não reportam adequadamente as possíveis alterações nos sintomas de xerostomia e no fluxo salivar (Furness et al., 2013).

Em relação à aplicação de laser de baixa intensidade, a evidência atual é limitada sendo que poderá não apresentar eficácia terapêutica no tratamento da xerostomia (Furness et al., 2013).

Modalidades terapêuticas

<i>Sialogogos sistêmicos</i>	• Pilocarpina (Salagen®)	⇒ Posologia: 5mg (3-4 vezes por dia) durante 3 meses
	• Cevimelina (Evovac®)	⇒ Posologia: 30mg (3 vezes por dia) durante 3 meses
	• Betanecol (Liberan®)	⇒ Pouco declarado na literatura
	• Anetol tritiona (Sulfralem S25®)	⇒ Pouco declarado na literatura
	• Ioimbina	⇒ Pouco declarado na literatura
<i>Agentes tópicos intraorais</i>	• Estimulantes salivares	⇒ Pastilhas sem açúcar e com xilitol ⇒ Formulações com ácido málico ou ácido cítrico (em gel ou em spray)
	• Substitutos salivares	⇒ Spray de mucinas ⇒ Spray com triéster glicérol oxigenado ⇒ Discos mucoadesivos ⇒ Produtos com betaína, xilitol ou óleos essenciais
<i>Outros</i>	• Acupuntura • Electroestimulação • Terapia com laser de baixa intensidade	

Tabela 10 - Terapêuticas disponíveis para a xerostomia.

III. CONCLUSÃO

A saliva desempenha um papel fundamental nas funções básicas da cavidade oral, essenciais para o bem-estar. A disfunção das glândulas salivares pode privar o indivíduo dessas funções, contribuindo para uma redução na qualidade de vida.

A xerostomia pode surgir como resultado de uma disfunção das glândulas salivares e pode ser uma condição debilitante, com etiologia variada. Com o aumento da esperança média de vida, a população está mais suscetível a certas doenças crónicas que requerem a administração de fármacos.

Atualmente, o consumo crónico de medicamentos é identificado como a causa principal de xerostomia. A evidência científica atual sobre este tema é ainda escassa, existindo a necessidade de uma maior exploração do mesmo. A demanda por guidelines que auxiliem no diagnóstico e na gestão da xerostomia é evidente. Reporta-se também a escassez de estudos epidemiológicos que demonstrem a prevalência da xerostomia, em várias faixas etárias, no consumo crónico de fármacos xerostomizantes. É fundamental entender que a xerostomia pode ser uma razão para a falta de aderência à terapia ou para a cessação da mesma.

A sistematização do diagnóstico, empregando ferramentas adequadas, é essencial para a decisão da proposta terapêutica. Assim, o diagnóstico e a gestão da xerostomia devem ser encarados como um trabalho multidisciplinar envolvendo os médicos assistentes que prescrevem a medicação, os nutricionistas para o aconselhamento de uma dieta adequada e os médicos dentistas na criação de medidas preventivas para zelar o bem-estar e minimizar o impacto sobre a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Existem vários estudos que demonstram a eficácia dos sialogogos sistémicos, no entanto, as contraindicações e as precauções necessárias não os tornam apelativos como primeira linha de tratamento. Os estimuladores salivares tópicos, sendo um tratamento menos invasivo, a sua eficácia e segurança é considerado a proposta terapêutica de eleição. No entanto, é necessário um maior número de estudos que fundamentem esta afirmação.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Adams, C., Rathbone, J., Thornley, B., Clarke, M., Borrill, J., Wahlbeck, K., & Awad, A. (2005). Chlorpromazine for schizophrenia: a Cochrane systematic review of 50 years of randomised controlled trials. *BMC Medicine*, 3(1). doi: 10.1186/1741-7015-3-15
- Almeida, P., Grégio, A., Brancher, J., Ignácio, S., Machado, M., de Lima, A., & Azevedo, L. (2008). Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*, 106(1), 58-65. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.11.008
- Amaral, J., Marques, D., Thomson, W., Vinagre, A., & da Mata, A. (2017). Validity and reliability of a Portuguese version of the Summated Xerostomia Inventory-5. *Gerodontology*, 35(1), 33-37. doi: 10.1111/ger.12313
- Avery, J., Steele, P., & Avery, N. (2002). *Oral development and histology* (3rd ed.). Stuttgart: Thieme.
- Azuma, N., Katada, Y., Kitano, S., Sekiguchi, M., Kitano, M., & Nishioka, A. et al. (2013). Correlation between salivary epidermal growth factor levels and refractory intraoral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Modern Rheumatology*, 24(4), 626-632. doi: 10.3109/14397595.2013.850766
- Babazade, F., Mortazavi, H., & Jalalian, H. (2012). Parotid tuberculosis: a forgotten suspicion (a case report and literature review). *International Journal Of Dermatology*, 51(5), 588-591. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05014.x
- Baek, S., Shin, H., Choi, Y., Zang, D., Cho, D., & Ryoo, H. et al. (2013). Noninterventional Observational Study Using High-Dose Controlled-Release Oxycodone (CR Oxycodone) for Cancer Pain Management in Outpatient Clinics. *Pain Medicine*, 14(12), 1866-1872. doi: 10.1111/pme.12228
- Baharvand, M., Khodadoust, A., Mohammadi, M., Mortazavi, H., & Movahhedian, A. (2014). Xerostomia due to systemic disease: A review of 20 conditions and mechanisms. *Annals Of Medical And Health Sciences Research*, 4(4), 503. doi: 10.4103/2141-9248.139284
- Berkovitz, B., Holland, G., & Moxham, B. (2009). *Oral anatomy, histology and embryology* (4th ed.). Edinburgh: Mosby/Elsevier.
- Busato, I., Ignácio, S., Brancher, J., Grégio, A., Machado, M., & Azevedo-Alanis, L. (2009). Impact of xerostomia on the quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*, 108(3), 376-382. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.05.005
- Carpenter, G. (2013). The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annual Review Of Food Science And Technology*, 4(1), 267-276. doi: 10.1146/annurev-food-030212-182700
- Center for Health Statistics (2015). National Ambulatory Medical Care Survey: 2015 State and National Summary Tables. Retrieved from https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/2015_NAMCS_PRF_Sample_Card.pdf.
- Chen, Z., Feng, S., Pow, E., Lam, O., Mai, S., & Wang, H. (2015). Organic anion composition of human whole saliva as determined by ion chromatography. *Clinica Chimica Acta*, 438, 231-235. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.027
- Chou, R., Peterson, K., & Helfand, M. (2004). Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal Of Pain And Symptom Management*, 28(2), 140-175. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002

- Das, P., & Challacombe, S. (2016). Dry Mouth and Clinical Oral Dryness Scoring Systems. *Primary Dental Journal*, 5(1), 77-79.
- Dashtipour, K., Bhidayasiri, R., Chen, J., Jabbari, B., Lew, M., & Torres-Russotto, D. (2017). RimabotulinumtoxinB in sialorrhea: systematic review of clinical trials. *Journal Of Clinical Movement Disorders*, 4(1). doi: 10.1186/s40734-017-0055-1
- Dawes, C., Pedersen, A., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G., & Vissink, A. et al. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives Of Oral Biology*, 60(6), 863-874. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.004
- De Smet, K., & Contreras, R. (2005). Human Antimicrobial Peptides: Defensins, Cathelicidins and Histatins. *Biotechnology Letters*, 27(18), 1337-1347. doi: 10.1007/s10529-005-0936-5
- Diz Dios, P., & Scully, C. (2013). Antiretroviral therapy: effects on orofacial health and health care. *Oral Diseases*, 20(2), 136-145. doi: 10.1111/odi.12093
- Edgar, W., Dawes, C., & O'Mullane, D. (2012). *Saliva and oral health* (4th ed.). Duns Tew: Stephen Hancocks Limited.
- Egevad, G., Petkova, V. Y., & Vilholm, O. J. (2014). Sialorrhea in patients with Parkinson's disease: safety and administration of botulinum neurotoxin. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(3), 321-326. <https://doi.org/10.3233/JPD-140379>
- Ekström, J., Godoy, T., Loy, F., & Riva, A. (2013). Parasympathetic vasoactive intestinal peptide (VIP): a likely contributor to clozapine-induced sialorrhoea. *Oral Diseases*, 20(3), e90-e96. doi: 10.1111/odi.12139
- Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2012). Saliva and the Control of Its Secretion. *Dysphagia*, 19-47. doi: 10.1007/174_2011_481
- El-Khalili, N., Joyce, M., Atkinson, S., Buynak, R., Datto, C., Lindgren, P., & Eriksson, H. (2010). Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 13(07), 917-932. doi: 10.1017/s1461145710000015
- Eliasson, L., & Carlén, A. (2010). An update on minor salivary gland secretions. *European Journal Of Oral Sciences*, 118(5), 435-442. doi: 10.1111/j.1600-0722.2010.00766.x
- Fábián, T., Beck, A., Fejérdy, P., Hermann, P., & Fábián, G. (2015). Molecular Mechanisms of Taste Recognition: Considerations about the Role of Saliva. *International Journal Of Molecular Sciences*, 16(12), 5945-5974. doi: 10.3390/ijms16035945
- Fang, P., Hu, J., Cheng, Z., Liu, Z., Wang, J., & Jiao, S. (2012). Efficacy and Safety of Bevacizumab for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Phase II Trials. *Plos ONE*, 7(12), e49717. doi: 10.1371/journal.pone.0049717
- Feher, J. (2017). Mouth and Esophagus. *Quantitative Human Physiology*, 771-784. doi: 10.1016/b978-0-12-800883-6.00077-x
- Fortes, M., Diment, B., Di Felice, U., & Walsh, N. (2012). Dehydration decreases saliva antimicrobial proteins important for mucosal immunity. *Applied Physiology, Nutrition, And Metabolism*, 37(5), 850-859. doi: 10.1139/h2012-054
- Fox, P. (2007). Autoimmune Diseases and Sjogren's Syndrome: An Autoimmune Exocrinopathy. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1098(1), 15-21. doi: 10.1196/annals.1384.003

- Freya, E., Baranowski, J., & Latasch, L. (2011). Dose-related Effects of Controlled Release Dihydrocodeine on Oro-Cecal Transit and Pupillary Light Reflex. *Arzneimittelforschung*, 51(01), 60-66. doi: 10.1055/s-0031-1300003
- Furness, S., Bryan, G., McMillan, R., Birchenough, S., & Worthington, H. (2013). Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd009603.pub3
- Furness, S., Worthington, H., Bryan, G., Birchenough, S., & McMillan, R. (2011). Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd008934.pub2
- Furtado, C., Ribeirinho, M., & Gaspar, M. (2010). Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009. *Observatório Do Medicamento e Produtos de Saúde. Direcção de Economia Do Medicamento e Produtos de Saúde. Infarmed, I.P.*, 1-42. Retrieved from http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Estudo_psicofarmacos.pdf/c68ea85b-666f-4ba4-94e7-6edd98061f9f
- Gil-Montoya, J., Silvestre, F., Barrios, R., & Silvestre-Rangil, J. (2016). Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e355-e366. doi: 10.4317/medoral.20969
- Gilron, I., Bailey, J., Tu, D., Holden, R., Jackson, A., & Houlden, R. (2009). Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *The Lancet*, 374(9697), 1252-1261. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61081-3
- Gómez de Ferraris, M., Campos Muñoz, A., Carda Batalla, M., Carranza, M., & Sánchez Quevedo, M. (2009). *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental* (3rd ed.). Buenos Aires ; Madrid [etc.]: Editorial Médica Panamericana.
- Gomez-Moreno, G., Guardia, J., Aguilar-Salvatierra, A., Cabrera-Ayala, M., Mate-Sanchez de-Val, J., & Calvo-Guirado, J. (2013). Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e49-e55. doi: 10.4317/medoral.18206
- Goodman, L., Gilman, A., Brunton, L., Chabner, B., & Knollmann, B. (2011). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12th ed.). New York: McGraw Hill Medical.
- Gordon, A., Callaghan, D., Spink, D., Cloutier, C., Dzongowski, P., & O'Mahony, W. et al. (2010). Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical Therapeutics*, 32(5), 844-860. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.018
- Hall, J. (2015). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (13th ed.). Elsevier.
- Harrington, C., & English, C. (2011). Adverse Drug Events Related to Ziprasidone: A Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Pharmacotherapy*, 31(9), 840-849. doi: 10.1592/phco.31.9.840
- Hening, W., Allen, R., Ondo, W., Walters, A., Winkelman, J., & Becker, P. et al. (2010). Rotigotine improves restless legs syndrome: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Movement Disorders*, 25(11), 1675-1683. doi: 10.1002/mds.23157
- Hodson, N., & Linden, R. (2006). The effect of monosodium glutamate on parotid salivary flow in comparison to the response to representatives of the other four basic tastes. *Physiology & Behavior*, 89(5), 711-717. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.08.011

- Holmberg, K., & Hoffman, M. (2014). Anatomy, Biogenesis and Regeneration of Salivary Glands. *Monographs In Oral Science*, 1-13. doi: 10.1159/000358776
- Hopcraft, M., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55(3), 238-244. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x
- Ikebe, K., Matsuda, K., Morii, K., Wada, M., Hazeyama, T., Nokubi, T., & Ettinger, R. (2007). Impact of dry mouth and hyposalivation on oral health-related quality of life of elderly Japanese. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*, 103(2), 216-222. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.12.001
- Jager, D., Vieira, A., Ligtenberg, A., Bronkhorst, E., Huysmans, M., & Vissink, A. (2011). Effect of Salivary Factors on the Susceptibility of Hydroxyapatite to Early Erosion. *Caries Research*, 45(6), 532-537. doi: 10.1159/000331938
- Kalf, J., Swart, B., Borm, G., Bloem, B., & Munneke, M. (2009). Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *Journal Of Neurology*, 256(9), 1391-1396. doi: 10.1007/s00415-009-5098-2
- Katchburian, E., & Arana, V. (2012). *Histologia e embriologia oral* (3rd ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Kouwaki, T., Okamoto, M., Tsukamoto, H., Fukushima, Y., & Oshiumi, H. (2017). Extracellular Vesicles Deliver Host and Virus RNA and Regulate Innate Immune Response. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(3), 666. doi: 10.3390/ijms18030666
- Lieberman, J., Stroup, T., McEvoy, J., Swartz, M., Rosenheck, R., & Perkins, D. et al. (2005). Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal Of Medicine*, 353(12), 1209-1223. doi: 10.1056/nejmoa051688
- Liman, E., Zhang, Y., & Montell, C. (2014). Peripheral Coding of Taste. *Neuron*, 81(5), 984-1000. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.022
- Looström, H., Åkerman, S., Ericson, D., Tobin, G., & Götrick, B. (2011). Tramadol-induced oral dryness and pilocarpine treatment: Effects on total protein and IgA. *Archives Of Oral Biology*, 56(4), 395-400. doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.10.019
- Martins, C., Castro, G., Siqueira, M., Xiao, Y., Yamaguti, P., & Siqueira, W. (2013). Effect of Dialyzed Saliva on Human Enamel Demineralization. *Caries Research*, 47(1), 56-62. doi: 10.1159/000343574
- McIntyre, R., Cohen, M., Zhao, J., Alphs, L., Macek, T., & Panagides, J. (2009). Aripiprazole versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disorders*, 11(8), 815-826. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00749.x
- Meningaud, J., Pitak-Arnopp, P., Chikhani, L., & Bertrand, J. (2006). Drooling of saliva: A review of the etiology and management options. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*, 101(1), 48-57. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.018
- Meurman, J., Tarkkila, L., & Tiitinen, A. (2009). The menopause and oral health. *Maturitas*, 63(1), 56-62. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.02.009
- Millsop, J., Wang, E., & Fazel, N. (2017). Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics In Dermatology*, 35(5), 468-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010
- Mohammadi M.R., Hafezi P., Galeiha A., Hajiaghvaei R., A. S. (2012). Buspirone versus methylphenidate in the treatment of children. *Acta Medica Iranica*, (Ldx).
- Nanci, A. (2017). *Ten Cate's Oral Histology* (9th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Napeñas, J., Brennan, M., & Fox, P. (2009). Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, 97(2), 76-83. doi: 10.1007/s10266-008-0099-7

- Nizam, N., Gümüş, P., Pitkänen, J., Tervahartiala, T., Sorsa, T., & Buduneli, N. (2014). Serum and Salivary Matrix Metalloproteinases, Neutrophil Elastase, Myeloperoxidase in Patients with Chronic or Aggressive Periodontitis. *Inflammation*, 37(5), 1771-1778. doi: 10.1007/s10753-014-9907-0
- Oertel, W., Eggert, K., Pahwa, R., Tanner, C., Hauser, R., & Trenkwalder, C. et al. (2017). Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). *Movement Disorders*, 32(12), 1701-1709. doi: 10.1002/mds.27131
- Osailan, S., Pramanik, R., Shirlaw, P., Proctor, G., & Challacombe, S. (2012). Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology*, 114(5), 597-603. doi: 10.1016/j.oooo.2012.05.009
- Pedersen, A., Sørensen, C., Proctor, G., Carpenter, G., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. *Journal Of Oral Rehabilitation*, 45(9), 730-746. doi: 10.1111/joor.12664
- Plemons, J., Al-Hashimi, I., & Marek, C. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *The Journal Of The American Dental Association*, 145(8), 867-873. doi: 10.14219/jada.2014.44
- Proctor, G. (2016). The physiology of salivary secretion. *Periodontology 2000*, 70(1), 11-25. doi: 10.1111/prd.12116
- Qin, L., Liu, X., Sun, Q., Fan, Z., Xia, D., & Ding, G. et al. (2012). Sialin (SLC17A5) functions as a nitrate transporter in the plasma membrane. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 109(33), 13434-13439. doi: 10.1073/pnas.1116633109
- Regezi, J., Jordan, R., & Sciubba, J. (2017). *Oral pathology* (7th ed.). St. Louis, MS: Saunders/Elsevier.
- Sala, E., & Garcia, P. (2013). *Odontologia preventiva y comunitaria* (4th ed.). Barcelona: Elsevier Masson.
- Sanchez-Pablo, M., Gonzalez-Garcia, V., & del Castillo-Rueda, A. (2012). Study of total stimulated saliva flow and hyperpigmentation in the oral mucosa of patients diagnosed with hereditary hemochromatosis. Series of 25 cases. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e45-e49. doi: 10.4317/medoral.17206
- Scully CBE, C. (2003). Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Diseases*, 9(4), 165-176. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.03967.x
- Simcock, R., Fallowfield, L., Monson, K., Solis-Trapala, I., Parlour, L., Langridge, C., & Jenkins, V. (2012). ARIX: A randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Annals Of Oncology*, 24(3), 776-783. doi: 10.1093/annonc/mds515
- Siqueira, W., Zhang, W., Helmerhorst, E., Gygi, S., & Oppenheim, F. (2007). Identification of Protein Components in vivo Human Acquired Enamel Pellicle Using LC-ESI-MS/MS. *Journal Of Proteome Research*, 6(6), 2152-2160. doi: 10.1021/pr060580k
- Skrinjar, I., Vucicevic Boras, V., Bakale, I., Andabak Rogulj, A., Brailo, V., & Vidovic Juras, D. et al. (2015). Comparison between three different saliva substitutes in patients with hyposalivation. *Clinical Oral Investigations*, 19(3), 753-757. doi: 10.1007/s00784-015-1405-8
- Smith, C., Boland, B., Daureeawoo, Y., Donaldson, E., Small, K., & Tuomainen, J. (2013). Effect of Aging on Stimulated Salivary Flow in Adults. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 61(5), 805-808. doi: 10.1111/jgs.12219

- Sousa-Pereira, P., Amado, F., Abrantes, J., Ferreira, R., Esteves, P., & Vitorino, R. (2013). An evolutionary perspective of mammal salivary peptide families: Cystatins, histatins, statherin and PRPs. *Archives Of Oral Biology*, 58(5), 451-458. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.12.011
- Standing, S., & Gray, H. (2015). *Gray's anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*(41st ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Steigerwald, I., Müller, M., Davies, A., Samper, D., Sabatowski, R., & Baron, R. et al. (2012). Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Current Medical Research And Opinion*, 28(6), 911-936. doi: 10.1185/03007995.2012.679254
- Taichman, L., Van Poznak, C., & Inglehart, M. (2018). Oral health-related concerns, behavior, and communication with health care providers of patients with breast cancer: impact of different treatments. *Special Care In Dentistry*, 38(1), 36-45. doi: 10.1111/scd.12266
- Tan, E., Lexomboon, D., Sandborgh-Englund, G., Haasum, Y., & Johnell, K. (2017). Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal Of The American Geriatrics Society*, 66(1), 76-84. doi: 10.1111/jgs.15151
- Tanasiewicz, M., Hildebrandt, T., & Obersztyn, I. (2016). Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Advances In Clinical And Experimental Medicine*, 25(1), 199-206. doi: 10.17219/acem/29375
- Tohen, M., Chengappa, K., Suppes, T., Zarate, C., Calabrese, J., & Bowden, C. et al. (2002). Efficacy of Olanzapine in Combination With Valproate or Lithium in the Treatment of Mania in Patients Partially Nonresponsive to Valproate or Lithium Monotherapy. *Archives Of General Psychiatry*, 59(1), 62. doi: 10.1001/archpsyc.59.1.62
- Tollefson, G., Birkett, M., Kiesler, G., & Wood, A. (2001). Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biological Psychiatry*, 49(1), 52-63. doi: 10.1016/s0006-3223(00)01026-x
- Treister, N., Duncan, C., Cutler, C., & Lehmann, L. (2012). How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 120(17), 3407-3418. doi: 10.1182/blood-2012-05-393389
- Turner, M., & Ship, J. (2007). Dry Mouth and Its Effects on the Oral Health of Elderly People. *The Journal Of The American Dental Association*, 138, S15-S20. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0358
- Vieta, E., Nuamah, I., Lim, P., Yuen, E., Palumbo, J., Hough, D., & Berwaerts, J. (2010). A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 12(3), 230-243. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00815.x
- Villa, A., Connell, C., & Abati, S. (2014). Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, 45. doi: 10.2147/tcrm.s76282
- Villa, A., Wolff, A., Aframian, D., Vissink, A., Ekström, J., & Proctor, G. et al. (2015). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clinical Oral Investigations*, 19(7), 1563-1580. doi: 10.1007/s00784-015-1488-2
- Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, D., & Lynge Pedersen, A. et al. (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-

- induced salivary gland dysfunction. *Oral Diseases*, 22(5), 365-382. doi: 10.1111/odi.12402
- Vitorino, R., Lobo, M., Duarte, J., Ferrer-Correia, A., Domingues, P., & Amado, F. (2005). The role of salivary peptides in dental caries. *Biomedical Chromatography*, 19(3), 214-222. doi: 10.1002/bmc.438
- Wang, F., Shen, X., Liu, Y., Xu, S., & Guo, X. (2009). Continuous infusion of butorphanol combined with intravenous morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind controlled trial. *European Journal Of Anaesthesiology*, 26(1), 28-34. doi: 10.1097/eja.0b013e32831a6aa2
- Weerts, A., Pattyn, N., Van de Heyning, P., & Wuyts, F. (2013). Evaluation of the effects of anti-motion sickness drugs on subjective sleepiness and cognitive performance of healthy males. *Journal Of Psychopharmacology*, 28(7), 655-664. doi: 10.1177/0269881113516201
- Weiden, P., Citrome, L., Alva, G., Brams, M., Glick, I., & Jackson, R. et al. (2014). A trial evaluating gradual- or immediate-switch strategies from risperidone, olanzapine, or aripiprazole to iloperidone in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 153(1-3), 160-168. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.042
- WHO. (2018). Guidelines for Anatomical Therapeutic Chemical classification system and the Defined Daily Dose assignment. Retrieved from www.whocc.no
- Wigal, T., Brams, M., Gasior, M., Gao, J., & Giblin, J. (2011). Effect Size of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Postgraduate Medicine*, 123(2), 169-176. doi: 10.3810/pgm.2011.03.2275
- Wolff, A., Joshi, R., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A., & Proctor, G. et al. (2017). A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs In R&D*, 17(1), 1-28. doi: 10.1007/s40268-016-0153-9
- Wong, J., Gallant-Behm, C., Wiebe, C., Mak, K., Hart, D., Larjava, H., & Häkkinen, L. (2009). Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: Evidence from the red Duroc pig model and humans. *Wound Repair And Regeneration*, 17(5), 717-729. doi: 10.1111/j.1524-475x.2009.00531.x
- Woolnough, J., Bird, A., Monro, J., & Brennan, C. (2010). The Effect of a Brief Salivary α -Amylase Exposure During Chewing on Subsequent in Vitro Starch Digestion Curve Profiles. *International Journal Of Molecular Sciences*, 11(8), 2780-2790. doi: 10.3390/ijms11082780
- Xiao, Y., Karttunen, M., Jalkanen, J., Mussi, M., Liao, Y., & Grohe, B. et al. (2015). Hydroxyapatite Growth Inhibition Effect of Pellicle Statherin Peptides. *Journal Of Dental Research*, 94(8), 1106-1112. doi: 10.1177/0022034515586769
- Yu, Y., Gool, E., Berckmans, R., Coumans, F., Barendrecht, A., & Maas, C. et al. (2018). Extracellular vesicles from human saliva promote hemostasis by delivering coagulant tissue factor to activated platelets. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, 16(6), 1153-1163. doi: 10.1111/jth.14023